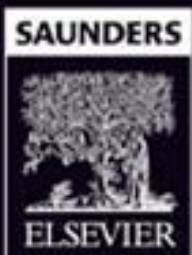
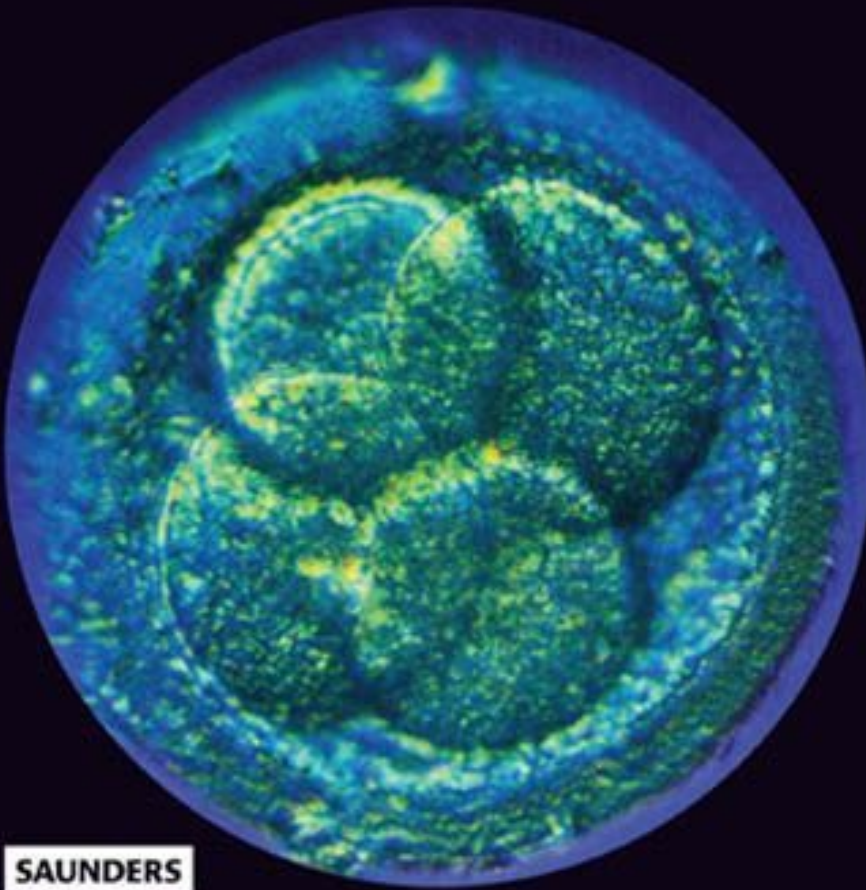


EMBRIOLOGIA HUMANA E BIOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO



Tradução da 5ª Edição

BRUCE M. CARLSON

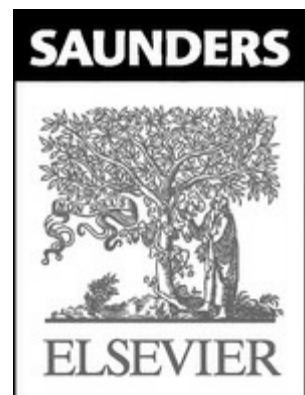


Embriologia Humana e Biologia do Desenvolvimento

QUINTA EDIÇÃO

Bruce M. Carlson, MD, PhD

*Professor Emeritus
Department of Cell and Developmental Biology
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan*



Sumário

Capa

Folha de rosto

Copyright

Tradução e Revisão Científica

Dedicatória

Prefácio para a Quinta Edição

Tabelas do Desenvolvimento

Parte I: Desenvolvimento Inicial e a Relação Materno-Fetal

Capítulo 1: Preparando-se para a Gravidez

Gametogênese

Preparação do Trato Reprodutivo Feminino para a Gravidez

Interações Hormonais Envolvidas com a Reprodução no Homem

Resumo

Questões de Revisão

Capítulo 2: Transporte dos Gametas e Fertilização

Ovulação e Transporte do Óvulo e do Espermatozoide

Fertilização

Resumo

Questões de Revisão

Capítulo 3: Clivagem e Implantação

Clivagem

Transporte do Embrião e Implantação

Resumo

Questões de Revisão

Capítulo 4: Bases Moleculares para o Desenvolvimento Embrionário

Processos Moleculares Fundamentais no Desenvolvimento

Resumo

Questões de Revisão

Capítulo 5: Formação das Camadas Germinativas e Derivados Iniciais

Estágio de Duas Camadas Germinativas

Gastrulação e as Três Camadas Germinativas Embrionárias

Indução do Sistema Nervoso

Moléculas de Adesão Celular

Resumo

Questões de Revisão

Capítulo 6: Estabelecimento do Plano Básico do Corpo Embrionário

Desenvolvimento da Camada Germinativa Ectodérmica

Desenvolvimento da Camada Germinativa Mesodérmica

Desenvolvimento da Camada Germinativa Endodérmica

Estrutura Básica de um Embrião de Quatro Semanas

Resumo

Questões de Revisão

Capítulo 7: Placenta e Membranas Extraembrionárias

[Tecidos Extraembrionários](#)

[Córion e Placenta](#)

[Fisiologia da Placenta](#)

[Placenta e Membranas em Gestações Múltiplas](#)

[Resumo](#)

[Questões de Revisão](#)

Capítulo 8: Distúrbios do Desenvolvimento: Causas, Mecanismos e Padrões

[Princípios Gerais](#)

[Causas das Malformações](#)

[Distúrbios do Desenvolvimento Resultando em Malformações](#)

[Resumo](#)

[Questões de Revisão](#)

Parte II: Desenvolvimento dos Sistemas Corporais

Capítulo 9: Sistemas Tegumentar, Esquelético e Muscular

[Sistema Tegumentar](#)

[Esqueleto](#)

[Sistema Muscular](#)

[Resumo](#)

[Questões de Revisão](#)

Capítulo 10: Desenvolvimento dos Membros

[Início do Desenvolvimento dos Membros](#)

[Propriedades Reguladoras e Determinação Axial](#)

[Crescimento do Broto do Membro](#)

[Controle Morfogenético do Desenvolvimento Inicial do Membro](#)

[Desenvolvimento dos Tecidos dos Membros](#)

[Resumo](#)

[Questões de Revisão](#)

Capítulo 11: Sistema Nervoso

Estabelecimento do Sistema Nervoso

Formação Inicial do Sistema Nervoso

Histogênese Dentro do Sistema Nervoso Central

Formação e Segmentação do Padrão Craniocaudal

Sistema Nervoso Periférico

Sistema Nervoso Autônomo

Alterações Estruturais Tardias no Sistema Nervoso Central1

Ventrículos, Meninges e Formação do Fluido Cerebroespinal

Nervos Cranianos

Desenvolvimento da Função Neural

Resumo

Questões de Revisão

Capítulo 12: Crista Neural

História do Desenvolvimento da Crista Neural

Principais Divisões da Crista Neural

Resumo

Questões de Revisão

Capítulo 13: Órgãos dos Sentidos

Olho

Orelha

Resumo

Questões de Revisão

Capítulo 14: Cabeça e Pescoço

Desenvolvimento Inicial da Cabeça e do Pescoço

Estabelecimento do Padrão da Região Craniofacial

Desenvolvimento da Região Facial

Desenvolvimento da Faringe e Seus Derivados

Resumo

[Questões de Revisão](#)

Capítulo 15: Sistemas Digestório e Respiratório e Cavidades Corporais

[Sistema Digestório](#)

[Sistema Respiratório](#)

[Cavidades Corporais](#)

[Sumário](#)

[Questões de Revisão](#)

Capítulo 16: Sistema Urogenital

[Sistema Urinário](#)

[Sistema Genital](#)

[Sistema de Dutos Sexuais](#)

[Genitália Externa](#)

[Resumo](#)

[Questões de Revisão](#)

Capítulo 17: Sistema Cardiovascular

[Desenvolvimento do Sangue e do Sistema Vascular](#)

[Desenvolvimento e Divisão do Coração](#)

[Circulação Fetal](#)

[Resumo](#)

[Questões de Revisão](#)

Capítulo 18: O Período Fetal e o Nascimento

[Crescimento e Formação do Feto](#)

[Fisiologia Fetal](#)

[Parto](#)

[Adaptações para a Vida Pós-Natal](#)

[Panorama Geral](#)

[Resumo](#)

[Questões de Revisão](#)

Copyright

© 2014 Elsevier Editora Ltda.

Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Saunders – um selo editorial Elsevier Inc.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.

Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

ISBN: 978-85-352-7558-2

ISBN (versão eletrônica): 978-85-352-7892-7

ISBN (plataformas digitais): 978-85-352-7883-5

Copyright © 2014 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

This edition of Human Embryology and Developmental Biology, fifth edition by Bruce M. Carlson is published by arrangement with Elsevier Inc.

ISBN: 978-14-557-2794-0

Capa

Studio Creamcrackers

Editoração Eletrônica

Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, nº 111 – 16º andar

20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, nº 753 – 8º andar

04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente

0800 026 53 40

atendimento1@elsevier.com

Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

Nota

Como as novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode haver necessidade de alteração dos métodos de pesquisa, das práticas profissionais ou do tratamento médico. Tanto médicos quanto pesquisadores devem sempre basear-se em sua própria experiência e conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar qualquer informação ou método, devem ser criteriosos com relação a sua própria segurança ou a segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou produto farmacêutico especificado, aconselha-se o leitor a cercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem autores, nem editores, nem tradutores, nem revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO SINDICATO

NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

C281e

5. ed.

Carlson, Bruce M.

Embriologia humana e biologia do desenvolvimento/Bruce M. Carlson; tradução Adriana Paulino do Nascimento ... [et al.]. - 5. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2014.

il.

Tradução de: Human embryology and developmental biology

ISBN 978-85-352-7558-2

1. Embriologia humana - Atlas. I. Título.

14-11098 CDD: 612.64

CDU: 612.64



Tradução e Revisão Científica

Revisão Científica

Maria Dalva Cesario

Doutorado em Ciências Biológicas (Genética Animal e Humana) pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (Unesp)

Professora do Departamento de Morfologia do Instituto de Biociências de Botucatu da Unesp

Tradução

Adriana Paulino do Nascimento ([Caps. 1, 2, 3, 4](#))

Doutorado em Biologia Humana e Experimental pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)

Mestrado em Morfologia pela UERJ

Caroline Fernandes dos Santos ([Caps. 11, 12, 13](#))

Doutorado em Ciências pela UERJ

Mestrado em Morfologia pela UERJ

Professora Adjunta de Neurociências e Neurobiologia da UFF

Jeanine Salles dos Santos ([Cap. 16](#))

Doutorado e Mestrado em Biologia Humana e Experimental pela UERJ

Karina Penedo Carvalho ([Caps. 7, 14](#))

Doutorado em Biologia Humana e Experimental pela UERJ

Mestrado em Morfologia pela UERJ

Bacharelado em Ciências Biológicas pela UERJ

Leonardo de Souza Mendonça ([Cap. 15](#))

Doutorado em Ciências/Biologia Humana e Experimental pela UERJ

Professor Adjunto de Embriologia e Histofisiologia da UFF - Polo Universitário de Nova Friburgo

Miriam Yoshie Tamaoki ([Caps. 5, 8, 10, 17, 18](#), Respostas para os Casos Clínicos e Questões de Revisão)

Cirurgiã-dentista formada pela Faculdade de Odontologia da Universidade São Paulo (USP)

Renata Jurema Medeiros ([Cap. 6](#))

Doutorado em Vigilância Sanitária, área de concentração Contaminantes Químicos e Poluentes pelo INCQS/Fiocruz

Mestrado em Higiene Veterinária e Processamento Tecnológico de POA pela Faculdade de Veterinária da Universidade Federal Fluminense (UFF)

Médica Veterinária formada pela UFF

Thaís Porto Amadeu ([Cap. 9](#))

Pós-Doutorado no Instituto Oswaldo Cruz/Fiocruz

Doutorado e Mestrado em Morfologia pela UERJ

Graduada em Ciências Biológicas/Licenciatura plena pela UERJ

Professora Adjunta do Departamento de Patologia e Laboratórios da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ

Vinicius Ferreira ([Índice](#))

Doutorando em Periodontia pela UERJ

Mestrado em Odontologia pela UFF

Especialista em Prótese Dentária pela Pontifícia Universidade Católica (PUC Rio)

Graduação em Odontologia pela Faculdade de Odontologia de Nova Friburgo

Dedicatória

Para Jean, pelos muitos anos maravilhosos juntos.

Prefácio para a Quinta Edição

Como foi o caso para o preparo da quarta edição (e, aliás, também para as anteriores), o meu dilema era o que incluir e o que não incluir no texto, dada a explosão contínua de novas informações relativas a quase todos os aspectos do desenvolvimento embrionário. Esse questionamento sempre me leva de volta à questão fundamental de que tipo de livro estou escrevendo e quais são meus objetivos ao escrevê-lo. Como ponto de partida, gostaria de voltar aos primeiros princípios e razões pelas quais escrevi a primeira edição deste texto. Por volta de 1990, a embriologia médica foi confrontada com a questão da integração da anatomia de desenvolvimento tradicional com o recém- -emergente campo da embriologia molecular e a introdução, daqueles que já passaram dos anos de aprendizagem formal, para o fato de que genes em organismos tão estranhos quanto a *Drosophila* poderiam ter relevância na compreensão das causas da patologia humana ou mesmo no desenvolvimento normal. Hoje, isto não é o caso e a questão atual é como colocar limites razoáveis no âmbito de um texto de embriologia que não foi planejado para ser enciclopédico.

Com este texto, minha intenção é manter o foco tanto na estrutura, como nos mecanismos de desenvolvimento que levam aos resultados estruturais e funcionais durante a embriogênese. Um bom exemplo é mencionar as muitas centenas de genes, mutações que são conhecidas por produzir resultados de desenvolvimento anormais. Se a mutação pode estar ligada a mecanismos conhecidos que podem esclarecer como um órgão se desenvolve, é uma candidata para estar incluída, ao passo que, em caso contrário, sinto que, neste momento, é normalmente mais apropriado deixar sua inclusão nos abrangentes compêndios de genética humana. Da mesma forma, a questão do nível de detalhes das vias intracelulares que incluem, muitas vezes, sua origem. Além de alguns exemplos ilustrativos, optei por não enfatizá-las.

A enorme quantidade de novas informações sobre a rede molecular e as vias de integração está se acumulando ao ponto em que novos textos ressaltando estes outros aspectos anteriores do desenvolvimento poderiam ser escritos de maneira mais proveitosa. Muitas vezes, onde muitas moléculas, quando fatores de transcrição ou moléculas de sinalização, estão envolvidas no processo de desenvolvimento, tentei escolher quais as mais importantes e distintivas, em vez de me esforçar para ser o mais completo. Especialmente porque muitas das principais moléculas ou trajetos são reutilizados em diferentes estágios no desenvolvimento de uma única estrutura, minha intenção é englobar tudo, pois o caráter distintivo do desenvolvimento de diferentes partes do corpo poderia ficar incompreensível para um aluno iniciante. Como de costume, dou boas-vindas ao *feedback* (brcarl@umich.edu) e estou particularmente

interessado em saber se os alunos ou professores acreditam que há muitos ou poucos detalhes moleculares nas áreas gerais ou específicas.

Nesta edição, quase todos os capítulos foram extensivamente revisados e mais de 50 novas figuras foram adicionadas. Adições principais de conhecimentos relevantes do desenvolvimento inicial, especialmente relacionados com a endoderme, levaram a significativas alterações nos [Capítulos 3, 5, 6, 14 e 15](#). O [capítulo 12](#), sobre a crista neural, foi completamente reorganizado e, em grande parte, reescrito. O [capítulo 9](#) (sobre pele, esqueleto e músculo) sofreu também grandes alterações. Muitas novas informações sobre as células germinativas e o desenvolvimento inicial das gônadas foram adicionadas no [Capítulo 16](#). No [Capítulo 17](#), novas informações sobre o desenvolvimento dos vasos sanguíneos e linfáticos resultaram em grandes mudanças.

Para esta edição, fui afortunado com a permissão de utilizar fotografias de várias fontes importantes. Do *The Anatomy of the Human Embryo* (Karger), do falecido Professor Gerd Steding, usei oito eletromicrografias de varredura de embriões humanos, que ilustram melhor que os desenhos as características externas dos aspectos de seu desenvolvimento. Também consegui emprestadas seis fotografias sobre malformações congênitas importantes da extensiva coleção do falecido Dr. Robert Gorlin, um dos pais da Sindromologia. Esta inclusão é particularmente comovente para mim, pois quando éramos estudantes na Universidade de Minnesota, no início dos anos 1960, minha esposa e eu tivemos o prazer de conhecê-lo, antes de se tornar famoso. Esta edição inclui uma nova Correlação Clínica nas anomalias dentais escritas pelo Dr. Piranit N. Kantaputra, do Departamento de Ortodontia e Odontopediatria da Universidade de Chiang Mai, em Chiang Mai, Tailândia. Ele reuniu uma coleção maravilhosa de anomalias dentárias que apresentam base genética e estou muito satisfeito em compartilhar seu texto e fotos com os leitores. Finalmente, incluí uma fotografia digitalizada de um embrião humano seccionado, da *Collection Carnegie*. Por isto, agradeço ao Dr. Raymond Gasser por seus enormes esforços na digitalização de espécimes principais da coleção e os tornando disponíveis para o público. Todas estas secções (rotuladas) estão agora disponíveis *online* através do *Edowment for Human Development* (www.ehd.org), que é, sem dúvida, a melhor fonte de informação sobre embriologia humana na *internet* – recomendável para qualquer estudante ou professor.

Na elaboração desta edição, tive a sorte de trabalhar com grande parte da equipe que estava envolvida na última. Alexandra Baker, da *DNA Illustrations, Inc.*, transformou, bem sucedidamente, meus esboços em obras de arte maravilhosas, nas três últimas edições. Agradeço a ela por sua paciência e seus cuidados. Da mesma forma, Andrea Vosburgh e seus colegas da Elsevier, com muito ânimo e sucesso, transformaram este manuscrito e todos seus complementos em um livro reconhecível. Madelene Hyde guiou de forma eficiente os estágios iniciais dos contratos através do labirinto corporativo. Agradeço, como sempre, a Jean, que forneceu um ambiente familiar compatível com o trabalho de montar um livro e por me aturar durante o processo.

Bruce M. Carlson

Tabelas do Desenvolvimento

Estágio Carnegie do Desenvolvimento Embrionário Humano Inicial (Semanas 1-8)

Idade (dias)*	Características Externas	Estágio Carnegie	Comprimento Cabeça-Nádega (mm)	Pares de Somitos
1	Ovócito fertilizado	1	0,1	
2-3	Mórula (4-16 células)	2	0,1	
4-5	Blastocisto livre	3	0,1	
6	Ligação do blastocisto com o endométrio	4	0,1	
7-12	Implantação, embrião bilaminar com saco vitelino primário	5	0,1-0,2	
17	Embrião trilaminar com linha primitiva, vilosidades coriônicas	6	0,2-0,3	
19	Gastrulação, formação de processo notocordal	7	0,4	
23	Nó de Hensen e fosseta primitiva, notocorda e canal neurentérico, aparecimento da placa neural, pregas neurais e ilhotas sanguíneas	8	1-1,5	
25	Aparecimento dos primeiros somitos, sulco neural profundo, elevação das pregas neurais cefálicas, tubos endocárdicos iniciais	9	1,5-2,5	1-3
28	Início da fusão das pregas neurais, formação dos sulcos ópticos, presença dos dois primeiros arcos faríngeos, início dos batimentos cardíacos, dobramento do embrião	10	2-3,5	4-12
29	Fechamento do neuróporo cranial, formação das vesículas ópticas, rompimento da membrana orofaríngea	11	2,5-4,5	13-20
30	Fechamento do neuróporo caudal, formação dos arcos faríngeos 3 e 4, aparecimento dos brotos dos membros superiores e broto da cauda, formação da vesícula ótica	12	3-5	21-29
32	Aparecimento dos brotos dos membros inferiores, placóide do cristalino, separação das vesículas ópticas do ectoderma superficial	13	4-6	30-31
33	Formação da vesícula do cristalino, cálice óptico e fossetas nasais	14	5-7	
36	Desenvolvimento das placas das mãos, seio urogenital primário, fossetas nasais proeminentes, evidência de hemisférios cerebrais	15	7-9	
38	Desenvolvimento das placas dos pés, pigmento da retina visível, desenvolvimento das saliências auriculares, formação do lábio superior	16	8-11	
41	Aparecimento dos raios dos dedos, aumento rápido do tamanho da cabeça, seis saliências auriculares, formação do sulco nasolacrimal	17	11-14	
44	Aparecimento dos raios dos dedos dos pés e da região do cotovelo, início da formação das pálpebras, ponta do nariz distinta, presença de mamilos	18	13-17	
46	Alongamento e endireitamento do tronco, início da formação da hérnia do intestino médio no cordão umbilical	19	16-18	
49	Dobramento dos braços nos cotovelos, dedos das mãos distintos, mas com membranas, aparecimento do plexo vascular do couro cabeludo, degeneração das membranas anal e urogenital	20	18-22	
51	Dedos das mãos mais longos e livres, dedos dos pés distintos, mas com membranas, genitália externa indiferenciada	21	22-24	
53	Dedos dos pés mais longos e livres, pálpebras e orelha externa mais desenvolvidas	22	23-28	
56	Cabeça mais arredondada, fusão das pálpebras	23	27-31	

*Baseado em informações sobre amostra adicional, as idades dos embriões nos estágios específicos foram atualizadas daqueles listados no O’Rahilly e Müller, em 1987. Ver O’Rahilly R, Müller F: *Human embryology and teratology*, ed 3, New York, 2001, Wiley-Liss, p. 490.

Dados de O’Rahilly R, Müller F: *Developmental stages in human embryos*, Publication 637, Washington, DC, 1987, Carnegie Institution of Washington.

Eventos mais Importantes do Desenvolvimento Durante o Período Fetal

Características Externas	Características Internas
8 SEMANAS	
Cabeça é quase metade do comprimento do feto	Ocorre a formação de hérnia do intestino médio no cordão umbilical
Flexão cervical é de cerca de 30°	Degeneração da porção extraembrionária do alantoide
Genitália externa indiferenciadas estão presentes	Formação dos dutos e alvéolos das glândulas lacrimais
Olhos estão convergindo	Dutos paramesonéfricos começam a regredir no sexo masculino
Pálpebras são não fundidas	Ocorre recanalização do lúmen do tubo intestinal
Cauda desaparece	Pulmões tornam-se com aspecto glandular
Narinas estão fechadas por tampões epiteliais	Diáfagma está completo
Aparecimento da sobrancelha	Início da primeira ossificação no esqueleto
Urina é liberada no líquido amniótico	Sistema do arco aórtico definitivo adquire forma
9 SEMANAS	
Desenvolvimento do pescoço e o queixo surge do tórax	Intestino forma hérnias no cordão umbilical
Flexão cranial com cerca de 22°	Ocorrem os movimentos musculares iniciais
Córlon é dividido em córlon liso e córlon frondoso	Hormônio adrenocorticotrófico e gonadotrofina são produzidos pela hipófise
Pálpebras se encontram e se fundem	Corticosteroides são produzidos pelo córtex adrenal
Genitália externa começa a tornar-se gênero-específica	Válvulas semilunares no coração estão completas
Líquido amniótico é deglutido	Dutos paramesonéfricos fundidos unem-se à placa vaginal
Começa a sucção do polegar e movimentos de apreensão	Pregas uretrais começam a se fundir no sexo masculino
10 SEMANAS	
Flexão cervical é cerca de 15°	Intestinos retomam do cordão umbilical para a cavidade do corpo
Diferenças sexuais aparecem na genitália externa	Bile é secretada
Aparecem as unhas dos dedos das mãos	Ilhotas sanguíneas estabelecem-se no baço
Pálpebras estão fundidas	Timo sofre infiltração de células estaminais linfóides
Ocorre bocejo fetal	Ocorre a produção de prolactina pela hipófise Formação dos primeiros brotos dos dentes permanentes Dentes deciduos estão no início do estágio do sino Epiderme apresenta três camadas
11 SEMANAS	
Flexão cervical é cerca de 8°	Musculatura do estômago pode se contrair
Nariz começa a desenvolver ponte	Linfócitos T emigram para a corrente sanguínea
Papilas gustativas cobrem todo interior da boca	Coloides aparecem nos folículos tireoidianos Começa a absorção intestinal
12 SEMANAS	
Cabeça está ereta	Ovários descem abaixo do rim pélvico
Pescoço está quase reto e bem-definido	Hormônio paratireoidiano é produzido
Orelha externa está adquirindo forma e se move para perto de sua posição definitiva na cabeça	Sangue pode coagular
Saco vitelino encolheu	
Feto responde à estimulação da pele	
Início do movimento do intestino (mecônio expelido)	
4 MESES	
Pele é fixa; vasos sanguíneos são facilmente visíveis	Vesículas seminais são formadas
Narinas estão quase formadas	Sulcos transversais aparecem na superfície dorsal do cerebelo
Olhos foram deslocados para frente da face	Bile é produzida pelo fígado e tingi o mecônio de verde
Pernas são mais compridas do que os braços	Glândulas gástricas brotam das fossetas gástricas
Lanugo fino aparece na cabeça	Gordura marrom começa a se formar
Unhas dos dedos das mãos bem-formadas; unhas dos dedos dos pés em formação	Tratos piramidais começam a se formar no cérebro
Cristas epidérmicas aparecem nos dedos e nas palmas das mãos	Hematopoese começa na medula óssea
Líquido amniótico suficiente está presente para permitir a amniocentese	Ovários contêm folículos primordiais
Mãe pode sentir os movimentos do feto	
5 MESES	
Cristas epidérmicas formam-se nos dedos e solas dos pés	Mielinização da medula espinal começa
Vemix caseosa começa a ser depositada na pele	Glândulas sebáceas começam a funcionar
Abdome começa a se distender	Hormônio estimulante da tireoide é liberado pela hipófise
Pálpebras e sobrancelhas se desenvolvem	Testículos começam a descer
Lanugo recobre a maior parte do corpo	
6 MESES	
Pele está enrugada e vermelha	Surfactante começa a ser secretado
Decídua capsular degenera em consequência da redução do suprimento sanguíneo	Ponta da medula espinal está no nível S1
Lanugo escurece	

Características Externas	Características Internas
Ocorre a detecção de odor e paladar	
7 MESES	
Pálpebras começam a se abrir	Sulcos e giros começam a aparecer no cérebro
Cílios estão bem desenvolvidos	Começa o armazenamento de gordura subcutânea
Cabelos do couro cabeludo estão compridos (mais longos que o lanugo)	Testículos descem para o escroto
Pele está levemente enrugada	Ocorre o término da eritropoese esplênica
Movimentos respiratórios são comuns	
8 MESES	
Pele está rosa e lisa	Ocorre a regressão dos vasos hialoides do cristalino
Olhos são capazes de responder com o reflexo pupilar à luz	Testículos entram no escroto
Unhas alcançam as pontas dos dedos das mãos	
9 MESES	
Unhas alcançam as pontas dos dedos dos pés	Maiores quantidades de surfactante pulmonar são secretadas
Maior parte do lanugo se desprende	Ovários ainda estão acima da borda da pelve
Pele está recoberta por Vernix caseosa	Testículos desceram para o escroto
Inserção do cordão umbilical assume posição central no abdome	Ponta da medula espinhal está em L3
Cerca de 1 litro de líquido amniótico está presente	Começa a mielinização do cérebro
Placenta pesa cerca de 500 g	
Unhas ultrapassam as pontas dos dedos das mãos	
Mamas fazem protrusão e secretam “leite de bruxa”	

PARTE I

Desenvolvimento Inicial e a Relação Materno-Fetal

OUTLINE

Capítulo 1: Preparando-se para a Gravidez

Capítulo 2: Transporte dos Gametas e Fertilização

Capítulo 3: Clivagem e Implantação

Capítulo 4: Bases Moleculares para o Desenvolvimento Embrionário

Capítulo 5: Formação das Camadas Germinativas e Derivados Iniciais

Capítulo 6: Estabelecimento do Plano Básico do Corpo Embrionário

Capítulo 7: Placenta e Membranas Extraembrionárias

Capítulo 8: Distúrbios do Desenvolvimento: Causas, Mecanismos e Padrões



CAPÍTULO 1

Preparando-se para a Gravidez

A gravidez humana começa com a fusão de um óvulo e um espermatozoide no interior do trato reprodutivo feminino, mas uma extensa preparação precede este evento. Primeiro, as células sexuais masculinas e femininas devem passar por uma longa série de mudanças (**gametogênese**) que as convertem geneticamente e fenotipicamente em **gametas** maduros, capazes de participar do processo de fertilização. Em seguida, os gametas devem ser liberados das gônadas e fazer o seu caminho para a parte superior da tuba uterina, onde a fertilização normalmente ocorre. Finalmente, o óvulo fertilizado, agora devidamente chamado de **embrião**, deve entrar no útero, onde se afunda no revestimento uterino (**implantação**) para ser nutrido pela mãe. Todos esses eventos envolvem interações entre os gametas ou o embrião e o corpo adulto no qual eles estão alojados, e a maioria delas é mediada ou influenciada pelos hormônios parentais. O foco deste capítulo é a gametogênese e as modificações hormonais do corpo que tornam possível que a reprodução ocorra.

Gametogênese

A gametogênese é tipicamente dividida em quatro fases: (1) a origem extraembrionária das células germinativas e a sua migração para as gônadas, (2) um aumento no número de células germinativas por mitose, (3) uma redução no número de cromossomos por meiose, e (4) a maturação estrutural e funcional dos óvulos e dos espermatozoides. A primeira fase da gametogênese é idêntica em homens e mulheres, considerando que existem diferenças marcantes entre o padrão masculino e feminino nas últimas três fases.

Fase 1: Origem e Migração das Células Germinativas

As **células germinativas primordiais**, os primeiros precursores reconhecíveis dos gametas, têm origem fora das gônadas e migram para as gônadas durante o desenvolvimento embrionário inicial. As células germinativas primordiais humanas tornam-se facilmente reconhecíveis, após 24 dias da fertilização, na camada endodérmica do saco vitelino ([Fig. 1.1A](#)) por seu grande tamanho e pelo conteúdo elevado da enzima fosfatase alcalina. Em camundongos, sua origem foi traçada ainda mais cedo no desenvolvimento ([p. 390](#)). As células germinativas saem do saco vitelino no epitélio do intestino posterior e em seguida migram* pelo mesentério dorsal até alcançarem o primórdio das gônadas ([Fig. 1.1B](#)). Em camundongos, cerca de 100 células deixam o saco vitelino e, pela multiplicação mitótica (seis a sete ciclos de divisão celular), aproximadamente 4 mil células germinativas primordiais entram nas gônadas primitivas.

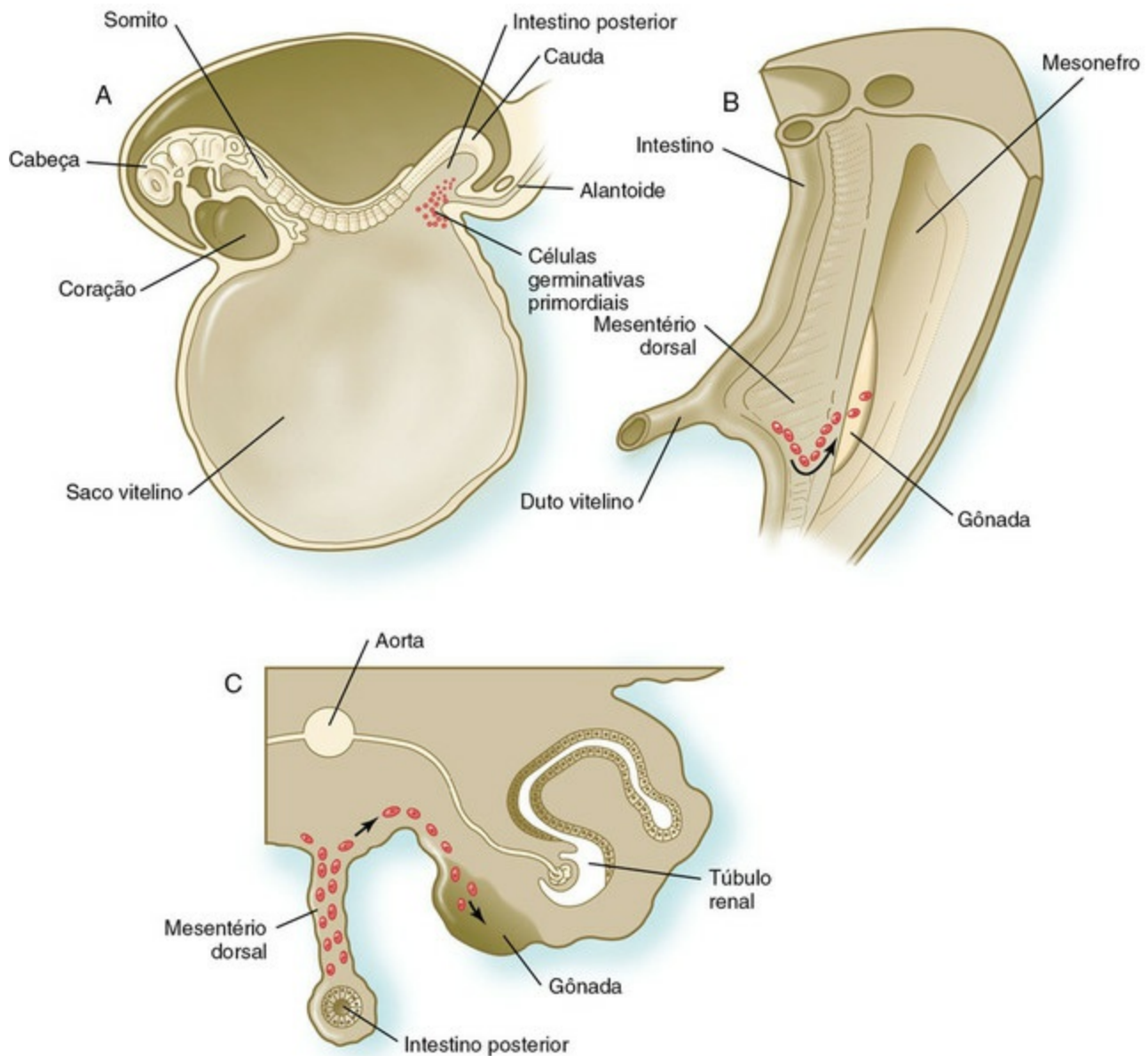


FIG. 1.1 Origem e migração das células germinativas primordiais no embrião humano.
A: Localização das células germinativas primordiais em um embrião humano de 16 somitos (vista médio sagital). **B:** Caminho de migração (seta) pelo mesentério dorsal. **C:** Corte transversal mostrando o caminho de migração (setas) pelo mesentério dorsal e em direção à gônada.

As células germinativas primordiais extraviadas que se alojam em locais extragonadaís geralmente morrem, mas se estas células sobreviverem, elas podem evoluir para **teratomas**. Os teratomas são crescimentos bizarros que contêm uma mistura de tecidos altamente diferenciados, tais como pele, cabelo, cartilagem e até mesmo dentes (**Fig. 1.2**). Eles são encontrados no mediastino, na região sacrococcígea e na região oral.



FIG. 1.2 **A:** Teratoma sacrococcígeo em um feto. **B:** Teratoma orofaríngeo amorfo. (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

Fase 2: Aumento no Número de Células Germinativas por Mitose

Após elas chegarem às gônadas, as células germinativas primordiais começam uma fase de rápida proliferação mitótica. Em uma divisão mitótica, cada célula germinativa produz duas progênes **diploides** que são geneticamente iguais. Por meio de várias séries de divisões mitóticas, o número de células germinativas primordiais aumenta exponencialmente de centenas para milhares. O padrão de proliferação mitótica difere marcadamente entre as células germinativas masculinas e femininas. As **ovogônias**, como são chamadas as células germinativas mitoticamente ativas nas mulheres, passam por um período de intensa atividade mitótica no ovário embrionário, a partir do segundo até o quinto mês de gestação em humanos. Durante esse período, a população de células germinativas aumenta de apenas alguns milhares para quase 7 milhões (**Fig. 1.3**). Este número representa o número máximo de células germinativas que é encontrado nos ovários. Pouco depois, numerosas ovogônias sofrem uma degeneração natural chamada **atresia**. A atresia das células germinativas é uma característica contínua do panorama histológico do ovário humano até a menopausa.

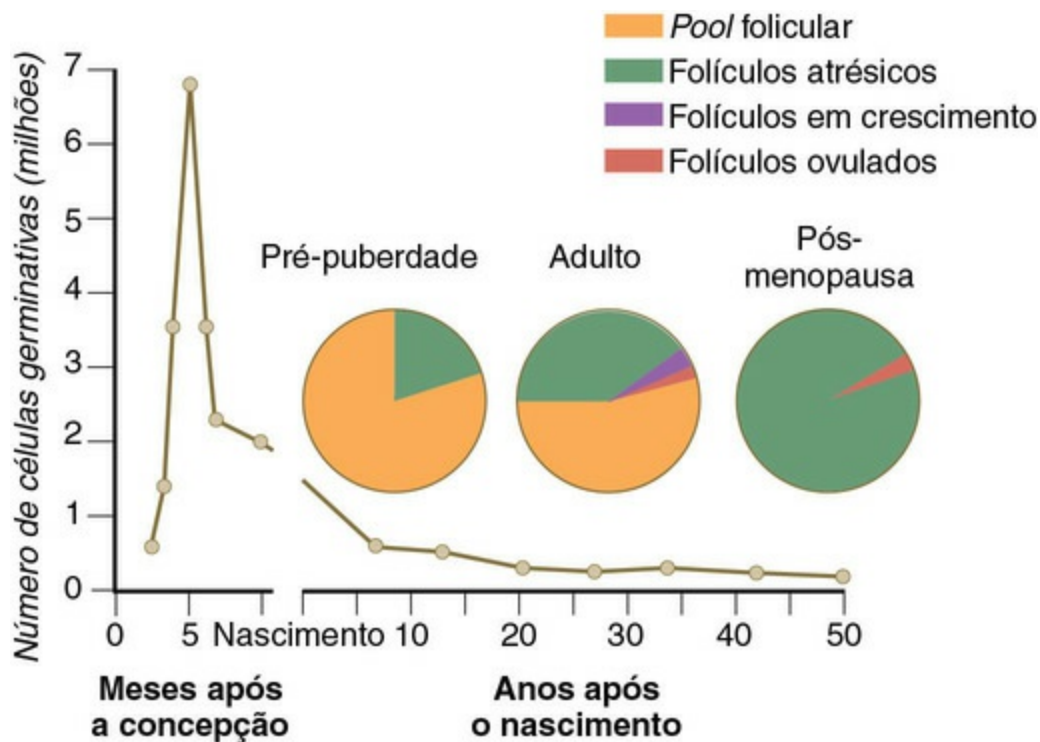


FIG. 1.3 Mudanças no número de células germinativas e a proporção de tipos de folículos no ovário humano com o aumento da idade. (Baseado em Baker TG: In Austin CR, Short RV: Germ cells and fertilization (reproduction in mammals), vol 1, Cambridge, 1970, Cambridge University Press, p 20; and Goodman AL, Hodgen GD: The ovarian triad of the primate menstrual cycle, Recent Prog Horm Res 39:1-73, 1983.)

As **espermatoogônias**, que são as células masculinas equivalentes às ovogônias, seguem um padrão de proliferação mitótica que difere muito daquele que ocorre nas mulheres. A mitose também começa cedo nos testículos embrionários, mas ao contrário das células germinativas femininas, as células germinativas masculinas mantêm a capacidade de se dividirem ao longo da vida pós-natal. Os túbulos seminíferos dos testículos são revestidos com uma população germinativa de espermatoogônias. Começando na puberdade, as subpopulações de espermatoogônias passam por ondas periódicas de mitose. A progênie dessas divisões entra em meiose como grupos sincronizados. Esse padrão de mitose das espermatoogônias continua ao longo da vida.

Fase 3: Redução no Número de Cromossomos por Meiose

Estágios da Meiose

O significado biológico da meiose em humanos é semelhante ao de outras espécies. De importância primordial são (1) a redução do número de cromossomos de um número diploide ($2n$) para um número **haploide** ($1n$), de modo que o número de cromossomos da espécie possa ser mantido de geração em geração, (2) o rearranjo independente dos cromossomos maternos e paternos para uma melhor mistura das características genéticas, e (3) a nova redistribuição da informação genética materna e paterna pelo processo de *crossing-over* durante a primeira divisão meiótica.

A meiose envolve duas etapas de divisões (**Fig. 1.4**). Antes da primeira divisão meiótica, a replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA) já ocorreu, assim, no início da meiose, a célula é $2n, 4c$. (Nessa designação, n é o número de cromossomos da espécie, e

c é a quantidade de DNA em um único conjunto $[n]$ de cromossomos.) A célula contém o número normal ($2n$) de cromossomos, mas como resultado da replicação, o seu DNA contém o dobro ($4c$) da quantidade normal ($2c$).

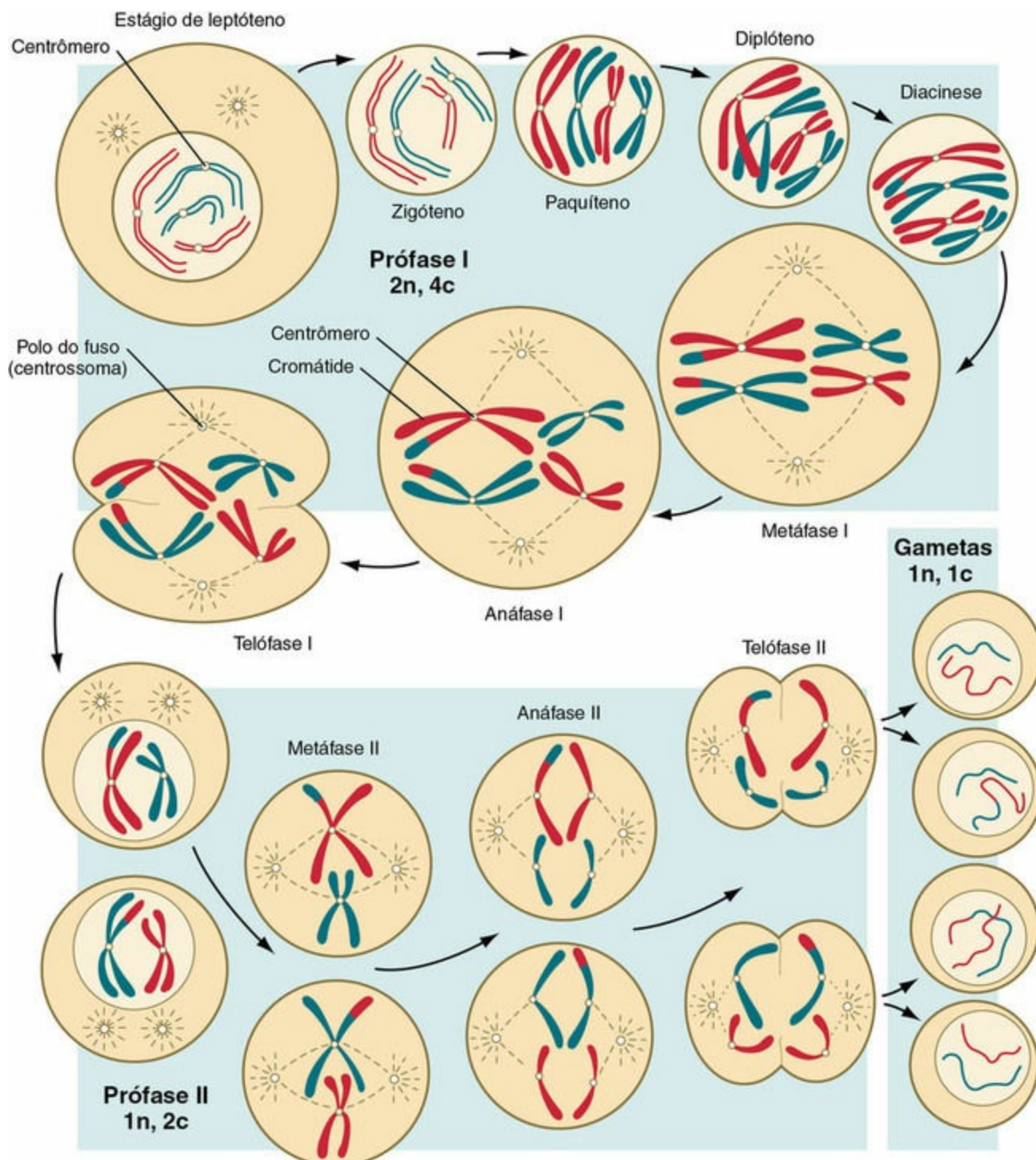


FIG. 1.4 Resumo das principais etapas da meiose em uma célula germinativa generalizada.

Na primeira divisão meiótica, muitas vezes chamada de **divisão reducional**, uma prófase prolongada (Fig. 1.4) leva ao emparelhamento dos cromossomos homólogos e ao frequente *crossing-over*, que resulta na troca de segmentos entre os membros dos cromossomos emparelhados. O *crossing-over* ocorre até nos cromossomos sexuais. Isso acontece em uma pequena região de homologia entre os cromossomos X e Y. O *crossing-*

over não é um processo puramente aleatório. Em vez disso, ele ocorre em locais ao longo dos cromossomos conhecidos como *hot spots*. Sua localização é baseada nas configurações das proteínas que organizam os cromossomos no início da meiose. Uma das proteínas é a **coesina**, que ajuda a manter as cromátides irmãs juntas durante a divisão. A hipermetilação das proteínas histonas na cromatina indica os locais específicos onde a fita do DNA quebra e em seguida é reparada após o *crossing-over* estar completo. Outra proteína, a **condensina**, é importante na compactação dos cromossomos, o que é necessário para que ocorram ambas as divisões mitótica e meiótica.

Durante a metáfase da primeira divisão meiótica, os pares de cromossomos (**tétrades**) se alinham na placa metafásica (equatorial), de modo que na anáfase I, um cromossomo de um par homólogo movimenta-se em direção a um dos polos do fuso, e o outro cromossomo se movimenta em direção ao polo oposto. Isso representa uma das principais diferenças entre uma divisão meiótica e uma divisão mitótica. Em uma anáfase mitótica, o centrômero entre as cromátides irmãs de cada cromossomo se divide após os cromossomos terem se alinhado na placa metafásica, e uma cromátide de cada cromossomo migra para cada polo do fuso mitótico. Essa atividade resulta em células-filhas geneticamente iguais após uma divisão mitótica, enquanto as células-filhas são geneticamente diferentes após a primeira divisão meiótica. Cada célula-filha da primeira divisão meiótica contém o número haploide ($1n$) de cromossomos, mas cada cromossomo ainda consiste em duas cromátides ($2c$) conectadas por um centrômero. Nenhuma nova duplicação de DNA cromossômico é necessária entre a primeira e a segunda divisões meióticas porque cada célula-filha haploide resultante da primeira divisão meiótica já contém os cromossomos no estado replicado.

A segunda divisão meiótica, chamada de **divisão equacional**, é semelhante a uma divisão mitótica normal, exceto que antes da divisão a célula é haploide ($1n$, $2c$). Quando os cromossomos se alinham ao longo da placa equatorial na metáfase II, os centrômeros entre as cromátides irmãs se dividem, possibilitando às cromátides irmãs de cada cromossomo migrarem para os polos opostos do aparelho do fuso durante a anáfase II. Cada célula-filha da segunda divisão meiótica é verdadeiramente haploide ($1n$, $1c$).

Meiose nas Mulheres

O período da meiose envolve outras atividades celulares além da redistribuição do material cromossômico. Como as ovogônias entram na primeira divisão meiótica no final do período fetal, elas são chamadas de **ovócitos primários**.

A meiose na mulher é um processo muito lento. Conforme os ovócitos primários entram no estágio de diplóteno da primeira divisão meiótica nos primeiros meses após o nascimento, ocorre o primeiro dos dois blocos do processo meiótico (**Fig. 1.5**). A fase de diplóteno da meiose interrompida é o período quando o ovócito primário se prepara para as necessidades do embrião. Nos ovócitos de anfíbios e outros vertebrados inferiores, que precisam se desenvolver fora do corpo da mãe e muitas vezes em um ambiente hostil, é altamente vantajoso que os estágios iniciais do desenvolvimento ocorram muito rapidamente, de modo que a fase de locomoção e de alimentação independente sejam atingidas o mais rapidamente possível. Essas condições necessitam de uma estratégia de

armazenamento dos materiais necessários para o desenvolvimento inicial bem antes da ovulação e da fertilização porque os processos sintéticos normais não seriam suficientemente rápidos para produzir os materiais necessários para a rápida clivagem do embrião. Em tais espécies, o vitelo é acumulado, os genes para a produção de ácido ribonucleico ribossomal (rRNA) são amplificados e muitos tipos de moléculas de RNA são sintetizadas e armazenadas em uma forma inativa para uso posterior.

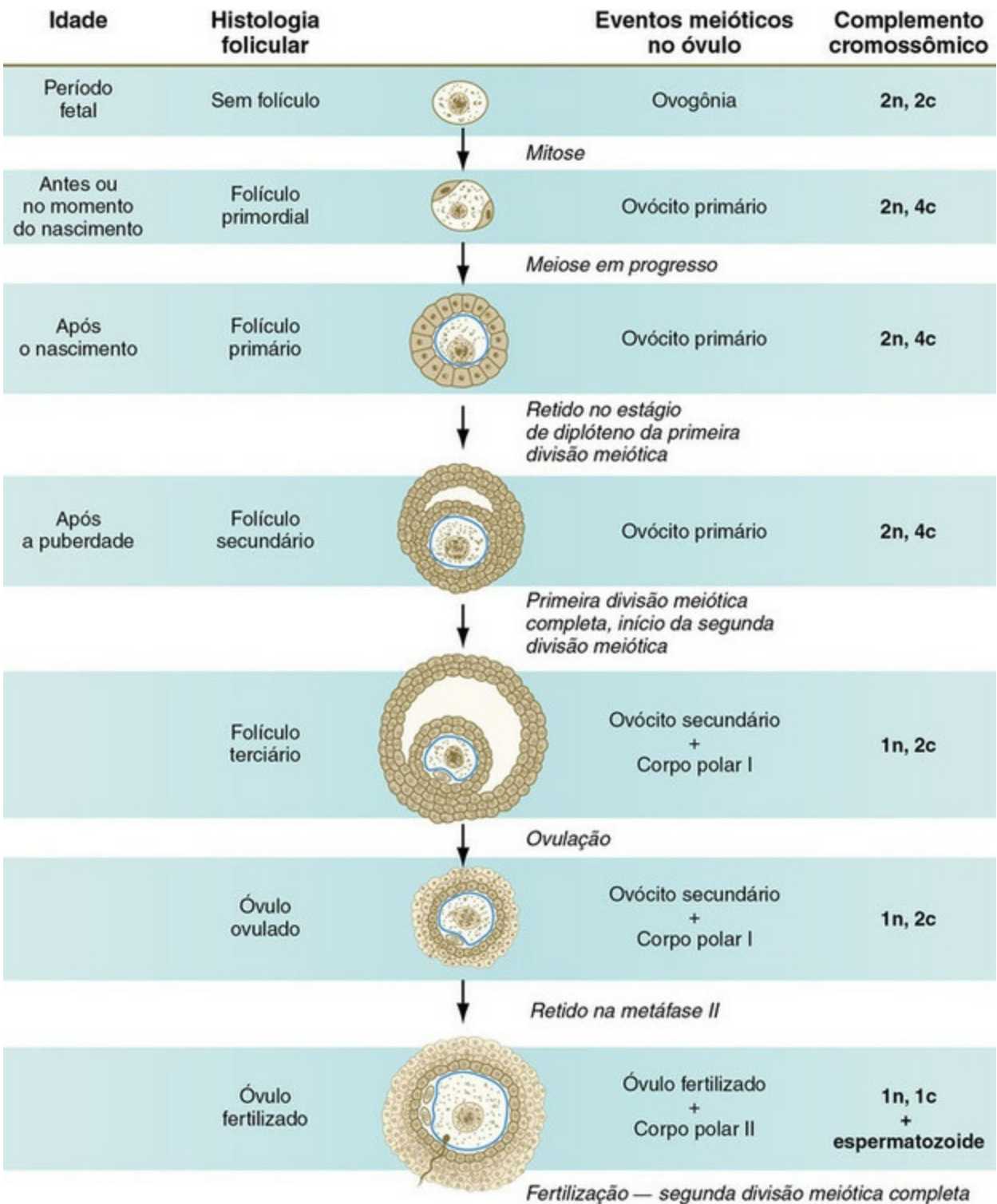


FIG. 1.5 Resumo dos principais eventos da ovogênese e do desenvolvimento folicular humano.

A síntese de RNA no ovócito de anfíbio ocorre nos cromossomos plumosos, que são

caracterizados por muitas alças proeminentes de DNA espalhado, em que as moléculas de RNA mensageiro (mRNA) são sintetizadas. Os genes amplificados para a produção de rRNA se manifestam na presença de 600 a 1.000 nucléolos no interior do núcleo. Os ovócitos primários também se preparam para a fertilização por meio da produção de muitos milhares de grânulos corticais, que são de grande importância durante o processo de fertilização ([Capítulo 2](#)).

O ovócito de mamíferos se prepara para o período embrionário inicial, que é mais prolongado do que o dos anfíbios e que ocorre no ambiente nutritivo do trato reprodutor materno. Portanto, não se depara com a necessidade de armazenar uma grande quantidade de materiais, como são os ovos de vertebrados inferiores. Consequentemente, o acúmulo de vitelo é insignificante. Evidências indicam, entretanto, um baixo nível de amplificação (duas a três vezes) do DNA ribossomal (rDNA) em ovócitos humanos no diplóteno, um achado que sugere que algum grau de planejamento molecular antecipado também é necessário para suportar a clivagem inicial em humanos. A presença de 2 a 40 pequenos (2 μm) micronúcleos (núcleolo em miniatura) contendo RNA por núcleo do ovócito correlaciona-se com os dados moleculares.

Os cromossomos humanos em diplóteno não parecem ser organizados em uma configuração plumosa verdadeira, e grandes quantidades de síntese de RNA parece ser improvável. O ovócito de mamífero (camundongo) em desenvolvimento produz 10 mil vezes menos rRNA e 1.000 vezes menos mRNA do que o seu homólogo em anfíbios. No entanto, há um acúmulo constante de mRNA e um acúmulo proporcional de rRNA. Estas quantidades de RNA de origem materna parecem ser suficientes para levar o óvulo fertilizado através do primeiro par de divisões de clivagem, após o qual o genoma embrionário assume o controle dos processos de síntese macromoleculares.

Como os grânulos corticais têm um papel importante na prevenção da entrada de espermatozoides em excesso durante a fertilização em óvulos humanos ([p. 31](#)), a formação de grânulos corticais (principalmente pelo Complexo de Golgi) continua a ser uma das funções do estágio de diplóteno que é preservado em humanos. Aproximadamente 4.500 grânulos corticais são produzidos no ovócito de camundongos. Um número mais elevado é provável no ovócito humano.

A menos que degenerem, todos os ovócitos primários permanecem presos no estágio de diplóteno da meiose até a puberdade. Durante os anos reprodutivos, pequenas quantidades (10 a 30) de ovócitos primários completam a primeira divisão meiótica em cada ciclo menstrual e começam a se desenvolver. Os outros ovócitos primários permanecem presos no estágio de diplóteno, alguns por 50 anos.

Com a conclusão da primeira divisão meiótica pouco antes da ovulação, formam-se duas progênes celulares desiguais. Uma é uma célula grande, chamada de **ovócito secundário**. A outra é uma célula pequena chamada de **primeiro corpo polar** ([Fig. 1.5](#)). Os ovócitos secundários começam a segunda divisão meiótica, mas novamente o processo meiótico é paralisado, desta vez na metáfase. O estímulo para a liberação deste bloqueio meiótico é a fertilização por um espermatozoide. Os ovócitos secundários não fertilizados não conseguem completar a segunda divisão meiótica. A segunda divisão meiótica também é desigual, uma das células-filhas é relegada para tornar-se um

segundo corpo polar. O primeiro corpo polar também pode se dividir durante a segunda divisão meiótica. A formação do primeiro e do segundo corpos polares envolve divisões celulares altamente assimétricas. Em grande extensão, isto é realizado pelo deslocamento do aparelho do fuso mitótico no sentido da periferia do ovócito pelas ações da **actina**, uma proteína do citoesqueleto (Fig. 2.7).

Meiose nos Homens

A meiose nos homens não começa até após a puberdade. Ao contrário dos ovócitos primários nas mulheres, nem todas as espermatogônias entram em meiose ao mesmo tempo. Um grande número de espermatogônias permanece no ciclo mitótico em grande parte da vida reprodutiva dos homens. Quando a progênie de uma espermatogônia entra no ciclo meiótico como **espermátócitos primários**, eles levam várias semanas passando pela primeira divisão meiótica (Fig. 1.6). O resultado da primeira divisão meiótica é a formação de dois **espermátócitos secundários**, que imediatamente entram na segunda divisão meiótica. Cerca de 8 horas depois, a segunda divisão meiótica está completa, e quatro **espermátides** haploides ($1n$, $1c$) permanecem como a progênie de um único espermatócito primário. A duração total da espermatogênese humana é de 64 dias.

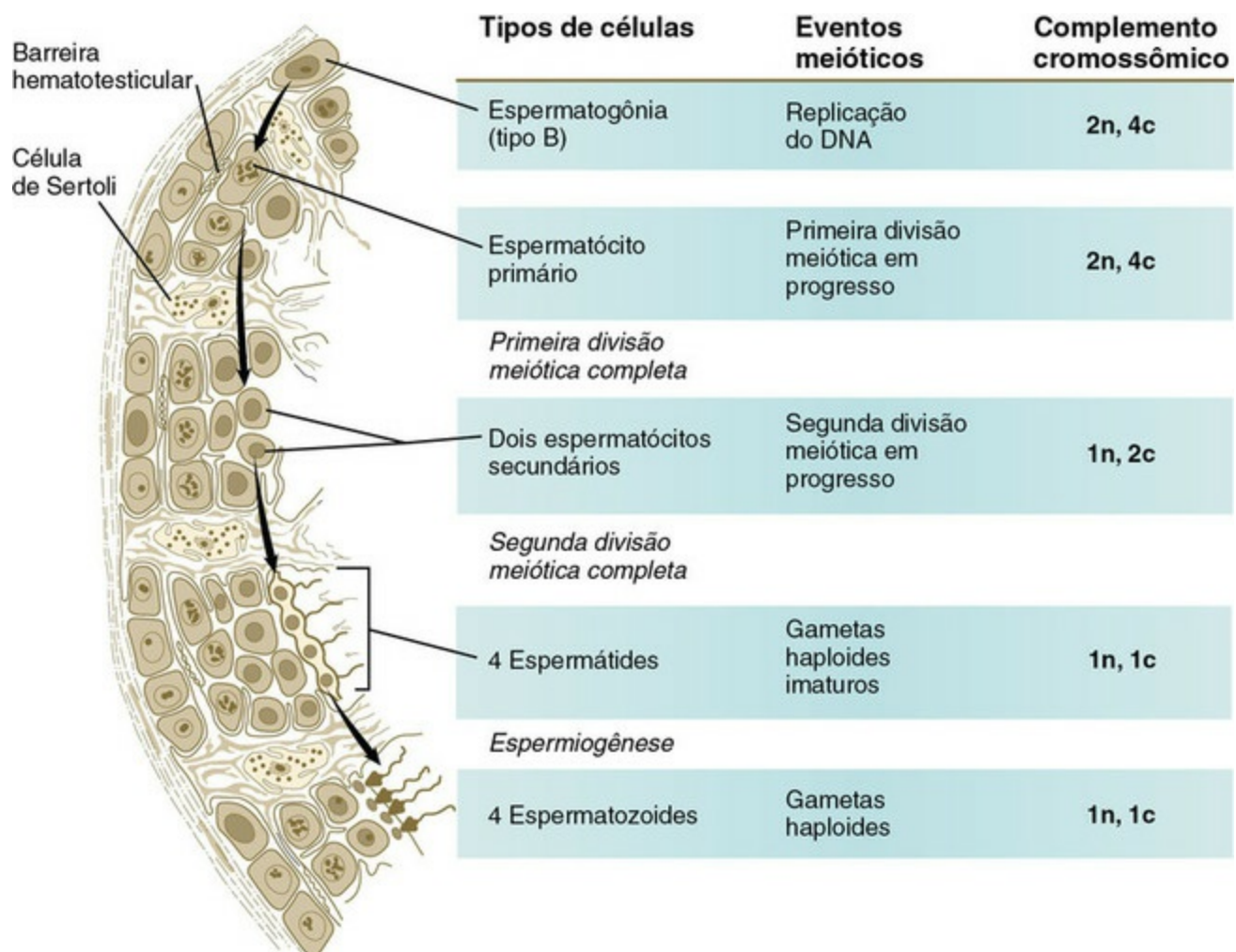


FIG. 1.6 Resumo dos principais eventos da espermatogênese humana.

Os distúrbios que podem ocorrer durante a meiose e resultam em aberrações cromossômicas são discutidos em [Correlação Clínica 1.1](#) e na [Figura 1.7](#).

Correlação clínica 1.1 Distúrbios Meióticos Resultando em Aberrações Cromossômicas

Os cromossomos às vezes não conseguem se separar durante a meiose, um fenômeno conhecido como **não disjunção**. Como resultado, um gameta filho haploide contém ambos os membros de um par de cromossomos para um total de 24 cromossomos, enquanto o outro gameta haploide contém somente 22 cromossomos ([Fig. 1.7](#)). Quando tais gametas se combinam com gametas normais do sexo oposto (com 23 cromossomos), os embriões resultantes contêm 47 cromossomos (com uma **trissomia** de 1 cromossomo) ou 45 cromossomos (**monossomia** de 1 cromossomo). (As síndromes específicas associadas a não disjunção de cromossomos são resumidas no [Capítulo 8](#).) O termo genérico dado a uma condição caracterizada por um número anormal de cromossomos é **aneuploidia**.

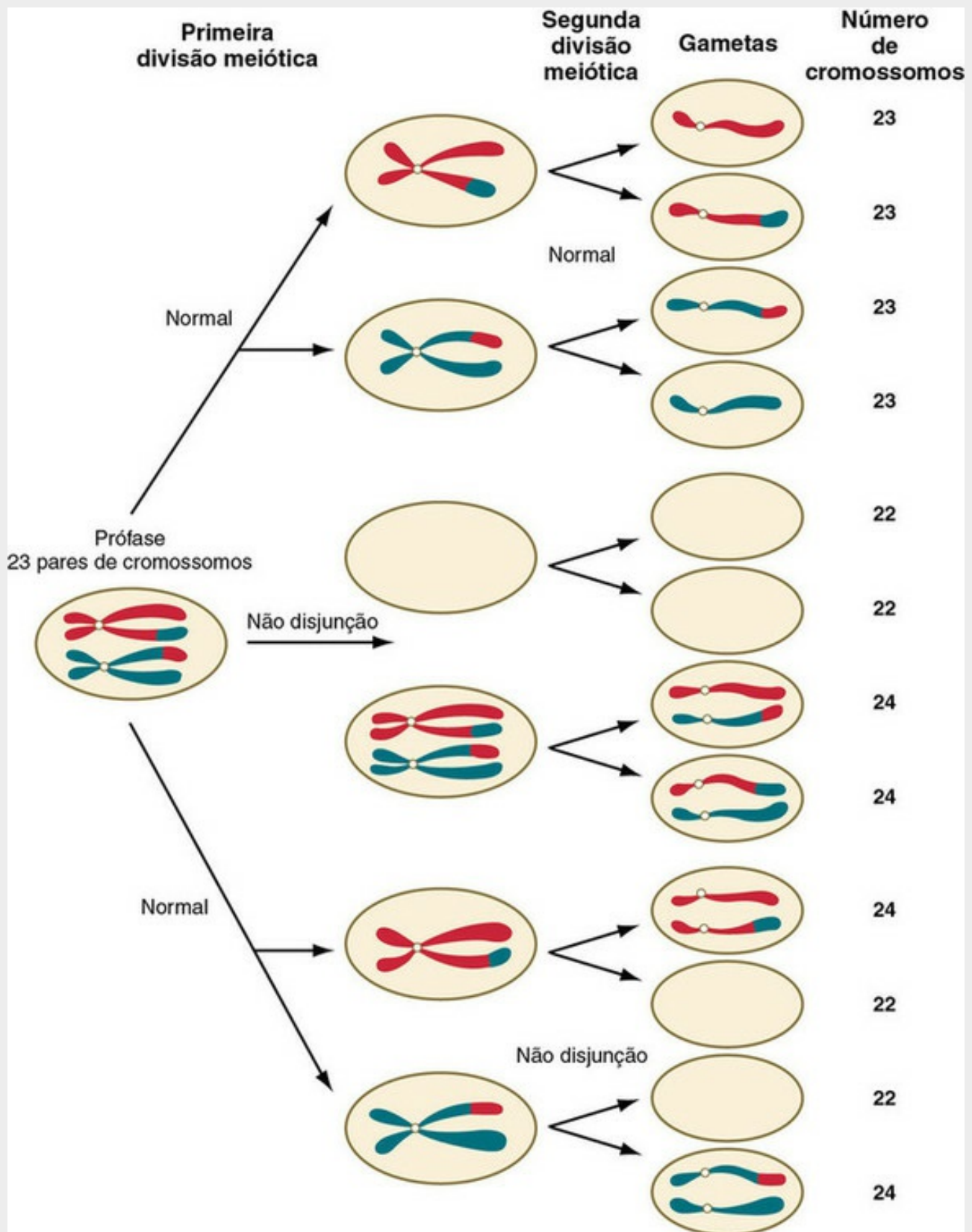


FIG. 1.7 Possibilidades para a não disjunção.

Seta para cima, Divisões meióticas normais; *seta do meio*, não disjunção durante a primeira divisão meiótica; *seta para baixo*, não disjunção durante a segunda divisão meiótica.

Em outros casos, parte de um cromossomo pode ser **translocada** para outro cromossomo durante a meiose, ou parte de um cromossomo pode ser **deletada**. Similarmente, duplicações ou inversões de partes de cromossomos ocasionalmente ocorrem durante a meiose. Estas condições podem resultar em síndromes semelhantes às observadas após a não disjunção de cromossomos inteiros. Sob algumas

circunstâncias (p. ex., fertilização simultânea por dois espermatozoides, falha do segundo corpo polar em se separar do ovócito durante a segunda divisão meiótica), as células do embrião contêm mais do que dois múltiplos do número haploide de cromossomos (**poliploidia**).

As anormalidades cromossômicas são a causa fundamental de um alto percentual de abortos espontâneos durante as semanas iniciais da gravidez. Mais de 75% dos abortos espontâneos ocorrem antes da segunda semana e mais de 60% daqueles que ocorrem durante a primeira metade da gravidez contêm anormalidades cromossômicas que vão de trissomias de cromossomos individuais à poliploidia total. Embora a incidência de anormalidades cromossômicas decline com natimortos ocorrendo após o quinto mês de gravidez, ela é perto de 6%, uma incidência dez vezes maior sobre o 0,5% dos bebês vivos que nasceram com anomalias cromossômicas. No aconselhamento dos pacientes que tiveram um natimorto ou um aborto espontâneo, pode ser útil mencionar que esta é, muitas vezes, a maneira da natureza de lidar com um embrião destinado a ser altamente anormal.

Fase 4: Maturação Estrutural e Funcional Final dos Óvulos e dos Espermatozoides

Ovogênese

Dos cerca de 2 milhões de ovócitos primários presentes nos ovários ao nascimento, somente cerca de 40 mil — todos os quais estão parados no estágio de diplóteno da primeira divisão meiótica — sobrevivem até a puberdade. Deste número, aproximadamente 400 (1 por ciclo menstrual) são realmente ovulados. O restante dos ovócitos primários degenera sem sair do ovário, mas muitos deles sofrem algum desenvolvimento antes de se tornarem atrésicos. Embora alguns estudos sugiram que ovários de mamíferos adultos contenham células primitivas que podem dar origem a novos ovócitos, tais relatos permanecem controversos.

O ovócito, juntamente com as suas células circunjacentes, é chamado de **folículo**. A maturação do óvulo está intimamente ligada ao desenvolvimento de seu revestimento celular. Por isso, considerar o desenvolvimento do ovócito e de suas células foliculares circunjacentes como uma unidade integrada é uma abordagem útil para o estudo da ovogênese.

No embrião, as ovogônias estão descobertas, mas após a iniciar a meiose, as células do ovário parcialmente rodeiam os ovócitos primários para formar os **folículos primordiais** (Fig. 1.5). Ao nascimento, os ovócitos primários são envolvidos com uma camada completa de células foliculares, e o complexo de ovócito primário e de células foliculares (granulosa) é chamado de **folículo primário** (Fig. 1.8). O ovócito e as células foliculares circunjacentes desenvolvem microvilosidades proeminentes e junções comunicantes (*gap*) que conectam os dois tipos de células.

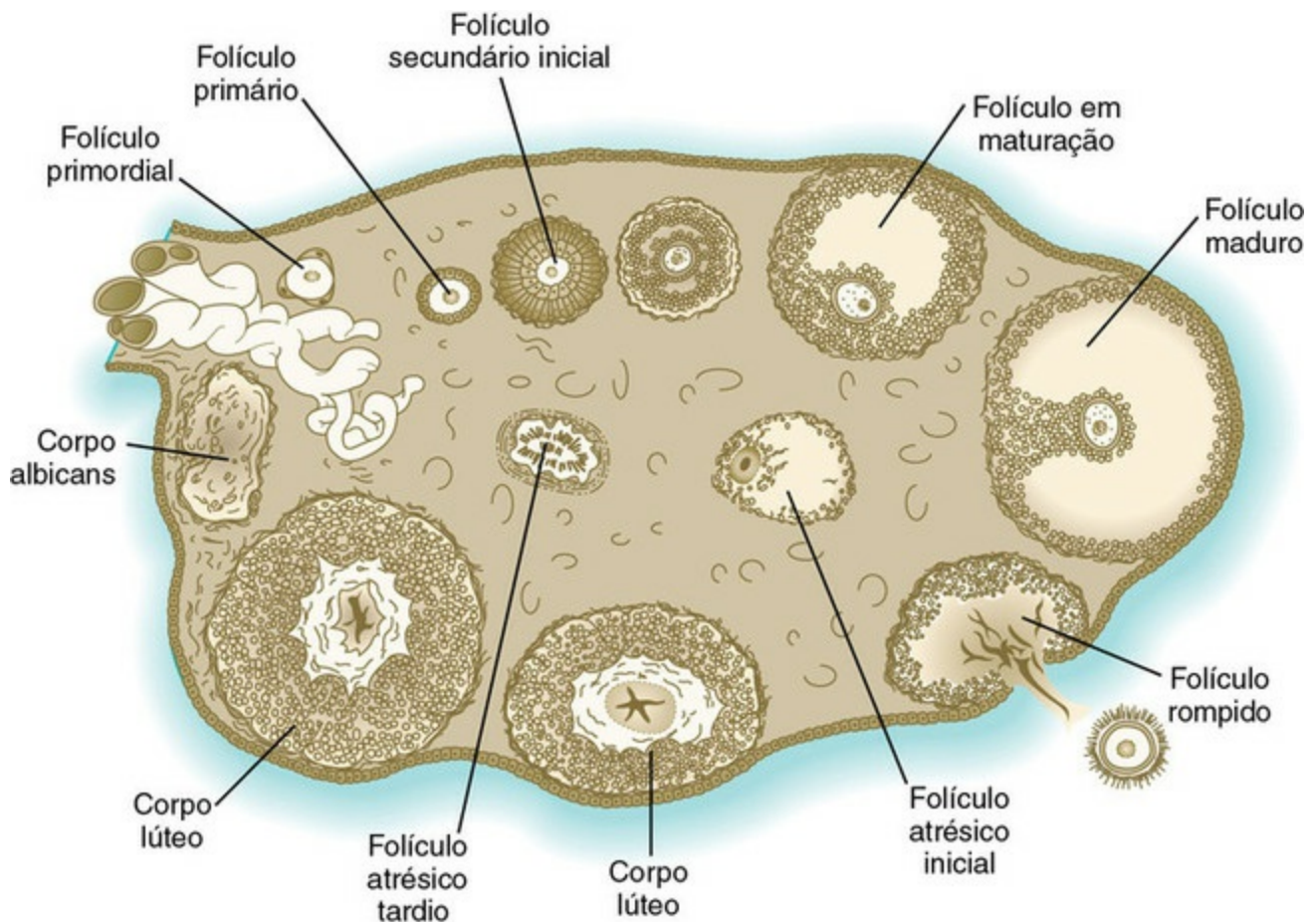


FIG. 1.8 A sequência de maturação dos folículos no interior do ovário, começando com o folículo primordial e terminando com a formação de um corpo albicans.

A parada meiótica no estágio de diplóteno da primeira divisão meiótica é o resultado de um conjunto complexo de interações entre o ovócito e a sua camada circunjacente de células foliculares (granulosa). O principal fator na manutenção da parada meiótica é uma alta concentração de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) no citoplasma do ovócito (**Fig. 1.9**). Isto é conseguido pela produção intrínseca de cAMP pelo ovócito e pela produção de cAMP pelas células foliculares e o seu transporte para o ovócito através das junções comunicantes que conectam as células foliculares ao ovócito. Além disso, as células foliculares produzem e transportam para o ovócito a guanosina monofosfato cíclico (cGMP), que inativa a **fosfodiesterase 3A (PDE3A)**, uma enzima que converte cAMP em 5' AMP. O aumento de cAMP no interior do ovócito inativa o **fator promotor de maturação (MPF)**, que em uma função mais tardia conduz o ovócito da parada meiótica para a conclusão da primeira divisão meiótica.

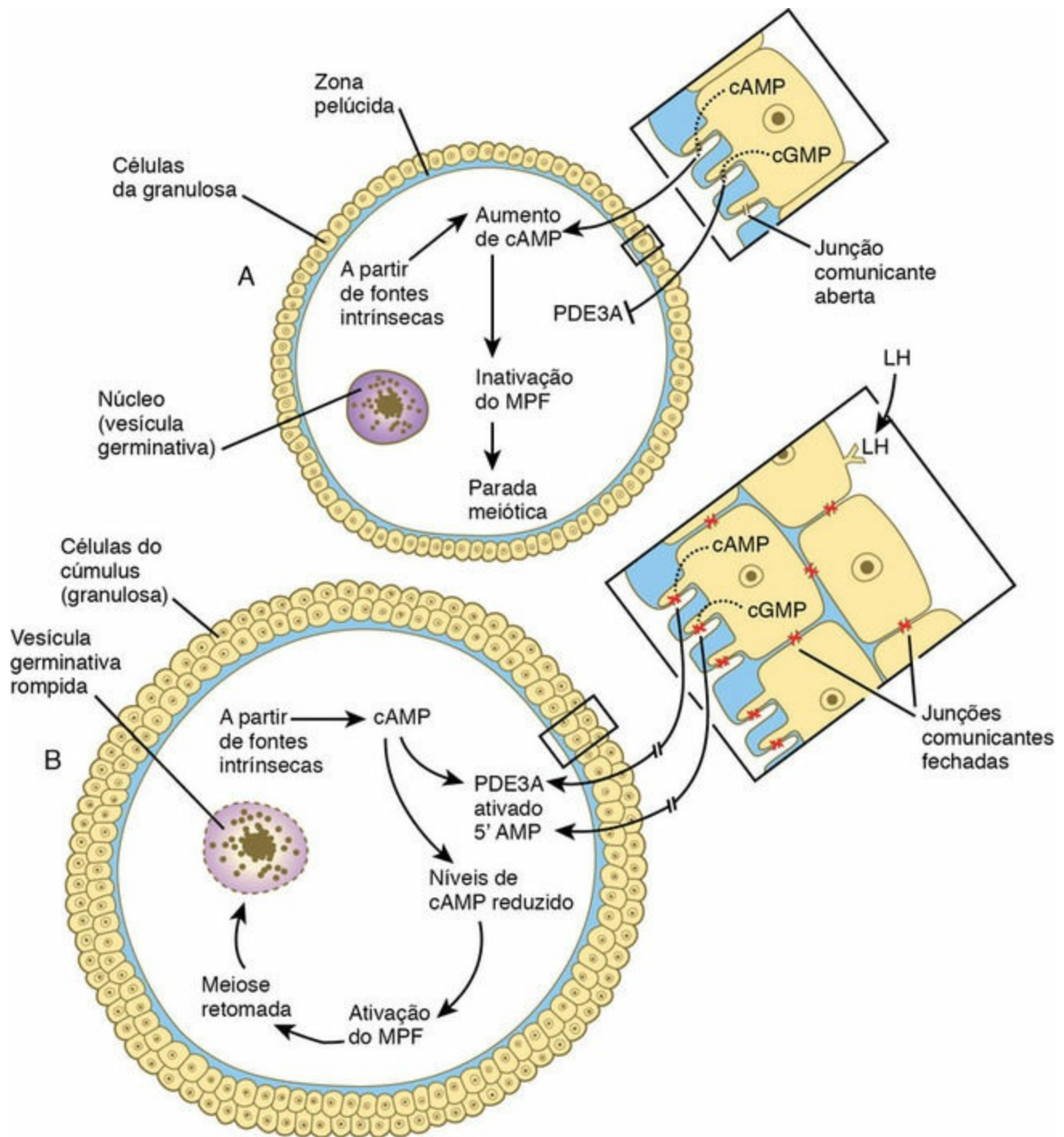


FIG. 1.9 **A:** Principais etapas que conduzem à parada meiótica no ovócito embrionário. A adenosina monofosfato cíclico (cAMP) contribui para que o ovócito e as células foliculares inativem o fator promotor de maturação (MPF), um condutor da meiose. A guanosina monofosfato cíclico (cGMP) das células foliculares inativa a fosfodiesterase 3A (PDE3A), prevenindo que ela clive as moléculas de cAMP, e possibilitando um aumento na concentração de cAMP no ovócito. **B:** Sob a influência do hormônio luteinizante (LH), as junções comunicantes das células do cúmulus se fecham, assim reduzindo a quantidade de cAMP e cGMP que é transferida das células do cúmulus para o ovócito. A redução no cGMP ativa a PDE3A, cuja ação cliva o cAMP no interior do ovócito. A concentração reduzida de cAMP no interior do ovócito ativa o MPF e estimula a retomada da meiose.

Conforme o folículo primário toma forma, uma membrana proeminente, translúcida e não celular chamada de **zona pelúcida** se forma entre o ovócito primário e as suas células foliculares envoltentes (**Fig. 1.10**). As conexões das microvilosidades entre o ovócito e as células foliculares são mantidas através da zona pelúcida. Em roedores, os componentes da zona pelúcida (quatro glicoproteínas e glicosaminoglicanos) são sintetizados quase

inteiramente pelo ovócito, mas em outros mamíferos, as células foliculares também contribuem com materiais para a zona. A zona pelúcida contém receptores para espermatozoides e outros componentes que são importantes na fertilização e no desenvolvimento inicial pós-fertilização. (As funções dessas moléculas são discutidas mais detalhadamente no [Capítulo 2.](#))

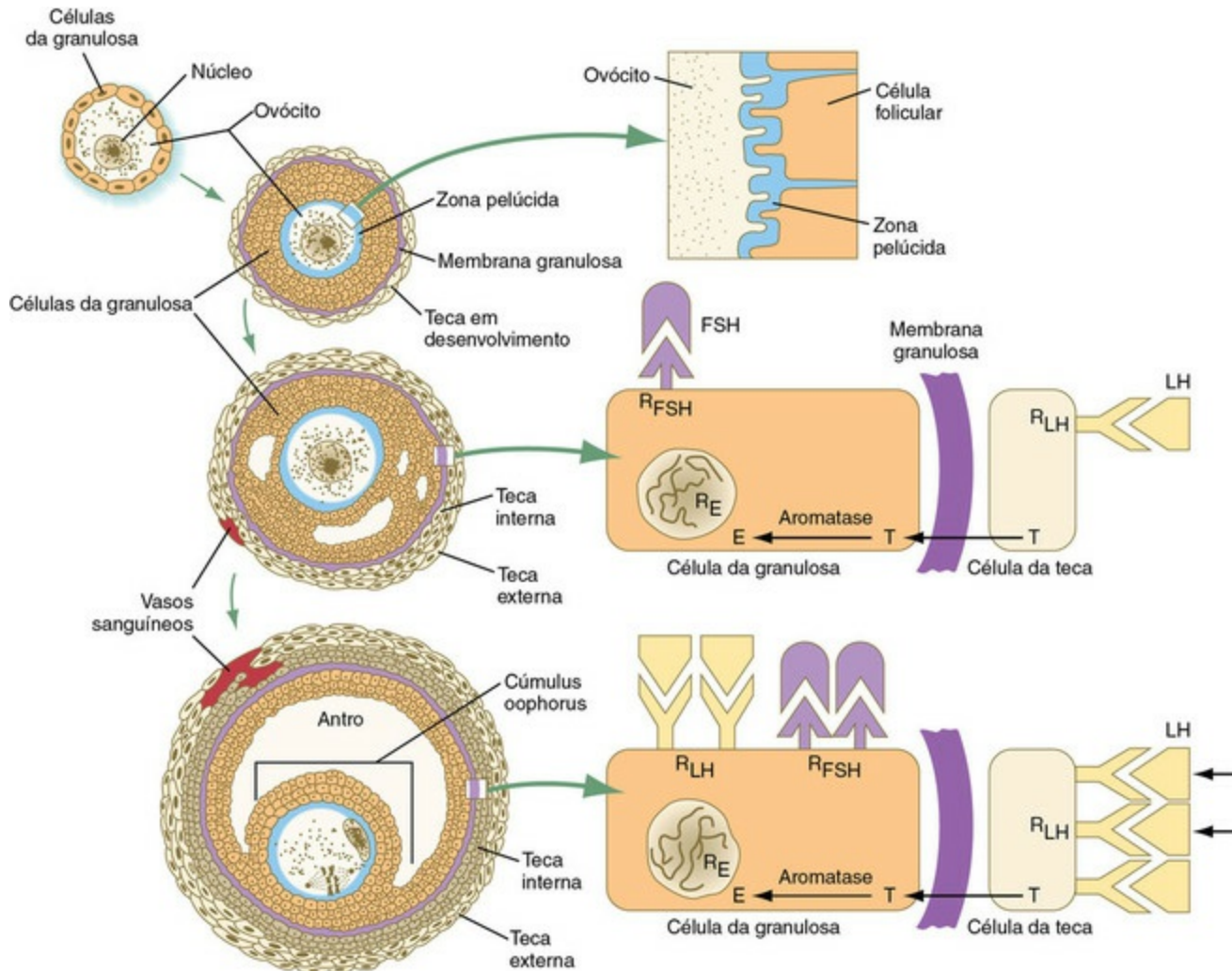


FIG. 1.10 Crescimento e maturação de um folículo juntamente com as principais interações endócrinas nas células da teca e nas células da granulosa. E: estrogênio; FSH: hormônio folículo estimulante; LH: hormônio luteinizante; R: receptor; T: testosterona.

Nos anos pré-puberdade, muitos dos folículos primários aumentam, principalmente por causa de um aumento no tamanho do ovócito (até 300 vezes) e no número de células foliculares. Um ovócito com mais de uma camada circunjacente de células granulosas é chamado de **folículo secundário**. Uma membrana basal chamada de **membrana granulosa** circunda as **células granulosas** epiteliais do folículo secundário. A membrana granulosa forma uma barreira para os capilares, e, como resultado, o ovócito e as células granulosas dependem da difusão de oxigênio e de nutrientes para a sua sobrevivência.

Um conjunto adicional de revestimento celular, derivado do tecido conjuntivo ovariano (**estroma**), começa a se formar ao redor do folículo em desenvolvimento após ele se tornar duas a três camadas espessas de células. Conhecida inicialmente como **teca folicular**, este revestimento finalmente se diferencia em duas camadas: uma altamente

vascularizada e glandular, a **teca interna**, e mais uma de tecido conjuntivo como uma cápsula externa, chamada de **teca externa**. As primeiras células da teca secretam um **fator angiogênico**, que estimula o crescimento dos vasos sanguíneos na camada da teca. Este suporte nutritivo facilita o crescimento do folículo.

O desenvolvimento inicial do folículo ocorre sem a influência significativa de hormônios, mas com a aproximação da puberdade, a maturação folicular continuada necessita da ação do hormônio gonadotrófico hipofisário, o **hormônio folículo estimulante (FSH)**, nas células da granulosa, que a esta altura já desenvolveu receptores de FSH em sua superfície (Fig. 1.10). Além disso, o próprio ovócito exerce uma influência significativa no crescimento folicular. Após o FSH circular pelo sangue e se ligar aos receptores de FSH, as células da granulosa estimuladas produzem pequenas quantidades de **estrogênio**. A indicação mais óbvia do desenvolvimento adicional de alguns dos folículos é a formação de um **antro**, uma cavidade cheia de um líquido chamado de **fluido folicular**. Inicialmente formado pelas secreções das células foliculares, posteriormente o fluido antral é constituído, principalmente, por um transudato dos capilares do lado externo da membrana granulosa.

A formação do antro divide as células foliculares em dois grupos. As células imediatamente em torno do ovócito são chamadas de **células do cúmulus**, e as células entre o antro e a membrana granulosa tornam-se as **células da granulosa mural**. Os fatores secretados pelo ovócito conferem propriedades diferentes às células do cúmulus e às células da granulosa mural. Na ausência de um estímulo direto do ovócito, as células da granulosa seguem um caminho padrão e começam a montar receptores de hormônios em sua superfície (Fig. 1.10). Em contrapartida, as células do cúmulus não expressam receptores de hormônios, mas sob a influência do ovócito, elas sofrem mudanças que facilitam a liberação do ovócito no momento da ovulação.

O aumento do folículo resulta em grande parte da proliferação das células da granulosa. O estímulo direto para a proliferação das células da granulosa é uma proteína de sinalização produzida localmente, a **ativina**, um membro da família das moléculas de sinalização do **fator de crescimento transformante- β (TGF β)** (Tabela 4.1). A ação local da ativina é aumentada pelas ações do FSH.

Respondendo aos estímulos dos hormônios hipofisários, os folículos secundários produzem quantidades significativas de hormônios esteroides. As células da teca interna possuem receptores para o **hormônio luteinizante (LH)**, também secretado pela adeno-hipófise (Fig. 1.15). As células da teca interna produzem **andrógenos** (p. ex., testosterona), que passam através da membrana granulosa para as células da granulosa. A influência do FSH induz as células da granulosa a sintetizarem a enzima (**aromatase**), que converte os andrógenos derivados da teca em estrogênios (principalmente o 17 β -estradiol). Não só o estradiol deixa o folículo para exercer efeitos importantes em outras partes do corpo, mas também estimula a formação de receptores de LH nas células da granulosa. Por meio desse mecanismo, as células foliculares são capazes de responder ao grande aumento de LH que imediatamente precede a ovulação (Fig. 1.16).

Sob a influência de múltiplos hormônios, o folículo aumenta rapidamente (Fig. 1.11; Fig. 1.10) e faz pressão contra a superfície do ovário. Neste ponto, ele é chamado de

folículo terciário (folículo de Graaf). Cerca de 10 a 12 horas antes da ovulação, a meiose é retomada.



FIG. 1.11 Microscopia eletrônica de varredura de um folículo maduro no ovário de rato. O ovócito esférico (*centro*) é cercado por células menores da coroa radiata, que se projetam para o antro. (x840) (Cortesia de P. Bagavandoss, Ann Arbor, Mich.)

A retomada da meiose em resposta ao pico do LH é iniciada pelas células do cúmulus (granulosa), porque o próprio ovócito não possui os receptores de LH. Respondendo ao LH, as células do cúmulus fecham suas junções comunicantes ([Fig. 1.9B](#)). Isso reduz a transferência de cAMP e cGMP das células do cúmulus para o ovócito. A redução resultante de cGMP no ovócito permite a ativação da PDE3A. A PDE3A ativada então cliva no interior do ovócito o cAMP em 5' AMP. O declínio na concentração de cAMP desencadeia uma via de sinalização que leva à ativação do MPF e à subsequente retomada da meiose.

O óvulo, agora um ovócito secundário, está localizado em um pequeno acúmulo de células conhecido como **cúmulus oophorus**, que fica de um dos lados do antro muito alargado. Em resposta ao aumento pré-ovulatório dos hormônios gonadotróficos, os fatores secretados pelo ovócito passam através das junções comunicantes em torno das células do cúmulus e estimulam as células do cúmulus a secretarem ácido hialurônico nos espaços intercelulares. O ácido hialurônico se liga às moléculas de água e amplia os

espaços intercelulares, expandindo o *cúmulus oophorus*. Em conformidade com as modificações internas induzidas pelos hormônios, o diâmetro do folículo aumenta de cerca de 6 mm no início da segunda semana para quase 2 cm na ovulação.

O folículo terciário apresenta uma saliência na superfície do ovário como uma bolha. As células da granulosa contêm numerosos receptores de FSH e LH, e os receptores de LH são abundantes nas células da teca interna. As células foliculares secretam grandes quantidades de estradiol (Fig. 1.16), que prepara muitos outros componentes do trato reprodutor feminino para o transporte do gameta. No interior do antro, o líquido folicular contém o seguinte: (1) um complemento de proteínas semelhantes às que são vistas no soro, mas em menor concentração; (2) 20 enzimas; (3) hormônios dissolvidos, incluindo FSH, LH e esteroides; e (4) proteoglicanas. A forte carga negativa das proteoglicanas atrai as moléculas de água, e com a maior quantidade de proteoglicanas secretadas, o volume do líquido antral aumenta proporcionalmente. O folículo agora está pronto para a ovulação e aguarda o estímulo do aumento pré-ovulatório do FSH e do LH liberados pela adeno-hipófise.

A razão pela qual apenas um folículo normalmente amadurece ao ponto da ovulação ainda não está completamente entendida. No início do ciclo, cerca de 50 folículos começam a se desenvolver, mas apenas cerca de três chegam a um diâmetro tão grande quanto 8 mm. O crescimento folicular inicial é independente de gonadotrofina, mas o crescimento continuado depende de um nível mínimo do “tônico” de gonadotrofinas, principalmente o FSH. Durante a fase de crescimento induzida pela gonadotrofina, um folículo de crescimento dominante torna-se independente de FSH e secreta grandes quantidades de **inibina** (p. 19). A inhibina reprime a secreção de FSH pela hipófise, e quando os níveis de FSH caem abaixo do limiar estimulante, os outros folículos em desenvolvimento, que ainda são dependentes do FSH para a manutenção, tornam-se atresícos. O folículo dominante adquire este *status* cerca de sete dias antes da ovulação. Ele também pode secretar uma substância inibidora que atua diretamente sobre os outros folículos em crescimento.

Espermatogênese

A **espermatogênese** começa nos túbulos seminíferos dos testículos após o início da puberdade. No sentido mais amplo, o processo começa com a proliferação mitótica das espermatogônias. Na base do **epitélio seminífero** existem diversas populações de espermatogônias. A **espermatogônia do tipo A** representa a população de célula-tronco que mantém mitoticamente o número adequado de espermatogônia ao longo da vida. A espermatogônia do tipo A dá origem à **espermatogônia do tipo B**, que é destinada a deixar o ciclo mitótico e entrar em meiose. A entrada na meiose é estimulada pelo **ácido retinoico** (um derivado da vitamina A). Muitas espermatogônias e seus descendentes celulares são conectados por pontes citoplasmáticas intercelulares, que podem ser fundamentais na manutenção do desenvolvimento sincronizado de grandes grupos de células espermáticas.

Todas as espermatogônias são sequestradas na base do epitélio seminífero por processos interligados das **células de Sertoli**, que são células complexas que estão

distribuídas regularmente por toda a periferia do epitélio seminífero e que ocupam cerca de 30% do seu volume (Fig. 1.6). Conforme a progênie da espermatogônia do tipo B (chamadas de **espermátócitos primários**) completa o estágio de leptóteno da primeira divisão meiótica, eles passam através da barreira das células de Sertoli para o interior do túbulo seminífero. Esta translocação é acompanhada pela formação de uma nova camada de processos das células de Sertoli abaixo destas células e, um pouco depois, pela dissolução da camada original que tinha entre elas e o interior do túbulo seminífero. Os processos das células de Sertoli são fortemente unidos e formam uma barreira imunológica (**barreira hematotesticular** [Fig. 1.6]) entre as células espermáticas em formação e o restante do corpo, incluindo a espermatogônia. Quando elas começam a meiose, as células espermáticas em desenvolvimento são imunologicamente diferentes do resto do corpo. A infertilidade autoimune pode surgir se a barreira hematotesticular é rompida.

A progênie da espermatogônia do tipo B, que tenha entrado na primeira divisão meiótica, é chamada de **espermátócitos primários** (Fig. 1.6). Localizados em uma posição característica dentro da camada de espermatogônia e ainda profundamente cravados no citoplasma das células de Sertoli, os espermátócitos primários levam 24 dias passando pela primeira divisão meiótica. Durante este período, as células espermáticas em desenvolvimento usam uma estratégia semelhante à do óvulo — produzem antecipadamente moléculas que serão necessárias em períodos posteriores, quando as mudanças ocorrem muito rapidamente. Tal preparação envolve a produção de moléculas de mRNA e o seu armazenamento em uma forma inativa até elas serem necessárias para produzirem as proteínas das quais precisam.

Um exemplo bem conhecido de síntese preparatória de mRNA envolve a formação de **protaminas**, que são proteínas pequenas, ricas em arginina e cisteína, que deslocam as histonas nucleares ricas em lisina e possibilitam o alto grau de compactação da cromatina nuclear necessária durante os estágios finais da formação do espermatozoide. Os mRNAs da protamina são sintetizados primeiro nos espermátócitos primários, mas não são traduzidos em proteínas até o estágio de espermátide. Neste meio tempo, os mRNAs da protamina são complexados com proteínas e estão inacessíveis para a maquinaria de tradução. Se os mRNAs da protamina são traduzidos antes do estágio de espermátide, os cromossomos se condensam prematuramente, o que resulta em esterilidade.

Após completar a primeira divisão meiótica, o espermátócito primário dá origem a dois **espermátócitos secundários**, que permanecem conectados por uma ponte citoplasmática. Os espermátócitos secundários entram na segunda divisão meiótica sem demora. Esta fase da meiose é muito rápida, tipicamente concluída em cerca de 8 horas. Cada espermátócito secundário produz dois gametas haploides imaturos, as **espermátides**. As quatro espermátides produzidas a partir de um espermátócito primário progenitor ainda estão conectadas umas às outras e, tipicamente, também a outras 100 espermátides. Em camundongos, alguns genes são transcritos tão tarde quanto o estágio de espermátide.

As espermátides não se dividem mais, mas sofrem uma série de mudanças profundas

que as transformam de células de aparência comum para células altamente especializadas, os **espermatozoides** (singular, **espermatozoide**). O processo de transformação das espermatídes em espermatozoides é chamado de **espermio gênese** ou **metamorfose da espermatíde**.

As várias categorias principais das mudanças ocorrem durante a espermio gênese (**Fig. 1.12**). Uma é a redução progressiva no tamanho do núcleo e a tremenda condensação do material cromossômico, que é associada à substituição das histonas pelas protaminas. Juntamente com as mudanças no núcleo, ocorre uma profunda reorganização do citoplasma. O citoplasma flui para longe do núcleo, mas uma condensação do Complexo de Golgi na extremidade apical do núcleo finalmente dá origem ao **acrossomo**. O acrossomo é uma estrutura cheia de enzimas que tem um papel fundamental no processo de fertilização. Na outra extremidade do núcleo, um proeminente **flagelo** cresce a partir da região centriolar. As **mitocôndrias** são organizadas em uma espiral em torno da parte proximal do flagelo. Durante a espermio gênese, a membrana plasmática da cabeça do espermatozoide é dividida em diversos domínios moleculares antigenicamente distintos. Esses domínios passam por numerosas mudanças conforme as células espermatícas amadurecem no homem e em um momento posterior, quando os espermatozoides estão viajando pelo trato reprodutivo feminino. À medida que a espermio gênese continua, o restante do citoplasma (**corpo residual** [letra G da **Fig. 1.12**]) se afasta do núcleo e é derramado ao longo da cauda do espermatozoide em desenvolvimento. Os corpos residuais são fagocitados pelas células de Sertoli (**Quadro 1.1** e **Fig. 1.13**).

Quadro 1.1 Passagem dos Precursores dos Espermatozoides pela Barreira Hematotesticular

Durante a espermatogênese, o desenvolvimento dos espermatozoides está intimamente ligado às células de Sertoli, e a topografia da maturação ocorre em padrões regulares, mas complexos. Um exemplo notável envolve o destacamento coordenado das espermatídes maduras da superfície apical das células de Sertoli e o remodelamento do complexo de junções oclusivas entre as células de Sertoli, que constituem a barreira hematotesticular (**Fig. 1.13**). As espermatogônias do tipo B, que estão apenas entrando no estágio de pré-leptóteno da primeira divisão meiótica e tornando-se espermatócitos primários, estão localizadas fora (basal) da barreira hematotesticular. As espermatídes em estágio tardio são ligadas à superfície das células de Sertoli por agregados de proteínas das junções oclusivas, chamados de **complexos de adesão à superfície**.

Em um estágio específico da espermatíde em desenvolvimento, os complexos de adesão à superfície se rompem, e as espermatídes maduras são liberadas no lúmen dos túbulos seminíferos. Os fragmentos de laminina biologicamente ativos, originados da degeneração dos complexos de adesão à superfície, fazem o seu caminho para os complexos das junções oclusivas que constituem a barreira hematotesticular. Esses fragmentos, juntamente com certas citocinas e proteinases, degradam as proteínas das junções oclusivas da barreira hematotesticular, e a barreira hematotesticular, localizada

apicalmente aos espermátocitos primários pré-leptótenos, se rompem. Em seguida, a testosterona, que é 50 a 100 vezes mais concentrada nos túbulos seminíferos do que na circulação geral, estimula a síntese de novas proteínas das junções oclusivas no lado basal desses espermátocitos pré-leptóteno, assim restabelecendo a integridade da barreira hematotesticular. Em paralelo, um novo grupo de espermátides torna-se aderente à superfície apical das células de Sertoli por meio da formação de novos complexos de adesão à superfície.

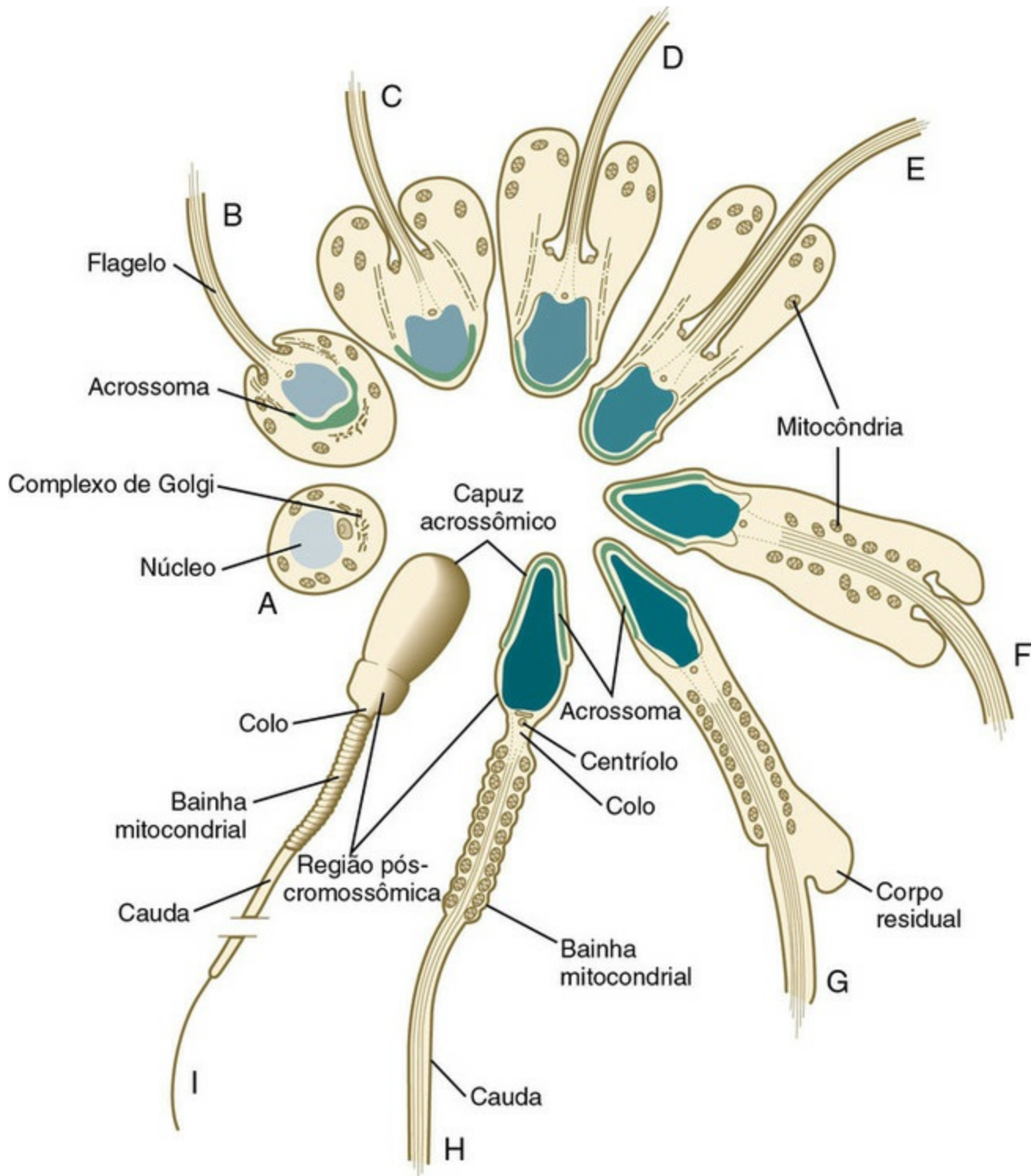


FIG. 1.12 Resumo dos principais estágios da espermiogênese, começando com uma espermátide (A) e terminando com um espermatozoide maduro (I).

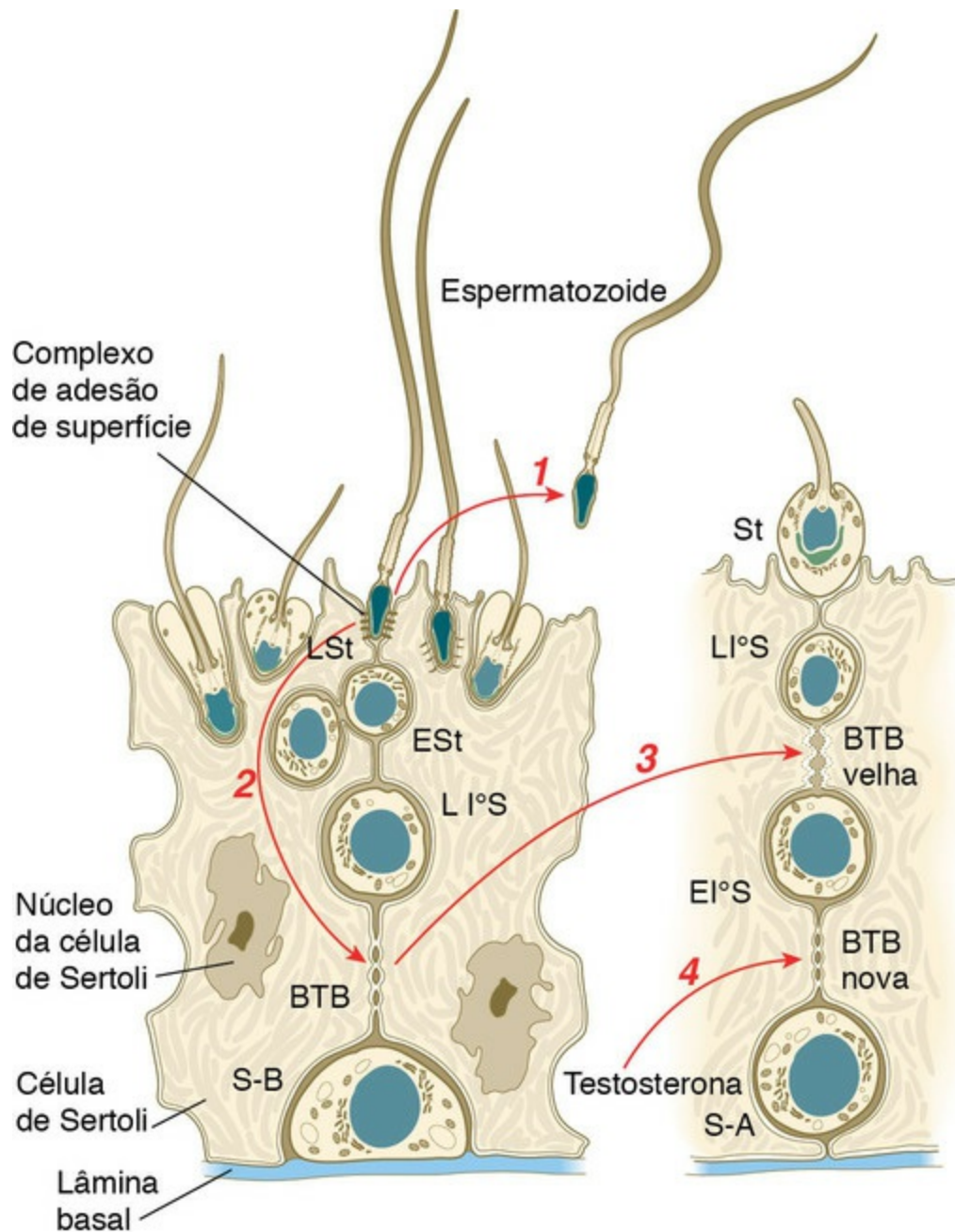


FIG. 1.13 Esquema mostrando a coordenação entre a liberação de espermátides maduras e a dissolução e reconstrução da barreira hematotesticular; (1) com a degradação do complexo de adesão de superfície, as espermátides maduras são liberadas no lúmen do túbulo seminífero; (2) os fragmentos de laminina ativos se juntam às citocinas e às proteinases para começar a degradar as proteínas juncionais da barreira hematotesticular localizada apicalmente às espermatogônias do tipo B tardias; (3) a antiga barreira hematotesticular se rompe; (4) sob a influência da testosterona, uma nova barreira hematotesticular se forma basalmente ao que é agora um espermatócito primário pré-leptóteno. BTB: barreira hematotesticular; EI°S: espermatócito primário inicial; Est: espermátide inicial; LI°S: espermatócito primário tardio; LSt: espermátide tardia; S-A: espermatogônia do tipo A; S-B: espermatogônia do tipo B; St: espermátide.

Por muitos anos, a expressão gênica nas espermátides pós-meióticas (haploides) foi considerada impossível. Pesquisas de biologia molecular em camundongos mostraram, entretanto, que a expressão gênica nas espermátides pós-meióticas não só é possível, mas também comum. Cerca de 100 proteínas são produzidas somente após a conclusão da segunda divisão meiótica, e muitas proteínas adicionais são sintetizadas durante e após a meiose.

Na conclusão da espermiogênese (aproximadamente 64 dias após o início da

espermatogênese), o **espermatozoide** é uma célula altamente especializada, bem adaptada para se mover e entregar seu pacote de DNA para o óvulo. O espermatozoide consiste no seguinte: uma cabeça ($2\text{ }\mu\text{m}$ a $3\text{ }\mu\text{m}$ de largura e $4\text{ }\mu\text{m}$ a $5\text{ }\mu\text{m}$ de comprimento) contendo o núcleo e o acrossomo; uma peça intermediária contendo os centríolos, a parte proximal do flagelo, e a espiral mitocondrial; e a cauda (cerca de $50\text{ }\mu\text{m}$ de comprimento), que consiste em um flagelo altamente especializado ([Fig. 1.12](#)). (As propriedades funcionais específicas desses componentes do espermatozoide são discutidas no [Capítulo 2](#).)

Espermatozoides anormais

Números substanciais (até 10%) de espermatozoides maduros são grosseiramente anormais. O espectro de anomalias varia desde duas cabeças ou caudas a flagelos defeituosos ou variabilidade no tamanho da cabeça. Tais espermatozoides defeituosos são altamente improváveis de fertilizar um óvulo. Se o percentual de espermatozoides defeituosos aumentar para mais de 20% do total, isso pode resultar em redução da fertilidade.

Preparação do Trato Reprodutivo Feminino para a Gravidez

Estrutura

A estrutura e a função do trato reprodutivo feminino são bem adaptadas para o transporte dos gametas e a manutenção do embrião. Muitas das características mais sutis desta adaptação estão sob o controle hormonal e são cíclicas. Esta seção revisa brevemente os aspectos da estrutura reprodutiva feminina que são de maior importância para a compreensão do transporte dos gametas e do desenvolvimento embrionário.

Ovários e Tubas Uterinas

Os **ovários** e as **tubas uterinas** formam um complexo funcional dedicado à produção e ao transporte dos óvulos. Além disso, as tubas uterinas têm um papel importante como um canal para os espermatozoides e na preparação deles para serem totalmente funcionais durante o processo de fertilização. A tuba uterina consiste em três segmentos anatômica e funcionalmente reconhecíveis: a **ampola**, o **istmo** e o segmento **intramural**.

Os ovários em forma de amêndoa, localizados de ambos os lados do útero, estão posicionados muito próximos às extremidades abertas, em formato de funil, dos segmentos de ampola das tubas uterinas. Numerosas projeções digitiformes, chamadas **fímbrias** (**Fig. 1.14**), se projetam em direção ao ovário a partir do **infundíbulo** aberto da tuba uterina e estão envolvidas no direcionamento do ovócito ovulado para a tuba. A tuba uterina é caracterizada por um revestimento interno complexo, com uma alta densidade de pregas longitudinais proeminentes na parte superior da ampola. Estas pregas tornam-se progressivamente mais simples nas partes da tuba mais próximas ao útero. O revestimento epitelial das tubas uterinas contém uma mistura de células ciliadas, que auxiliam no transporte dos gametas, e células secretoras, que produzem um líquido que suporta o desenvolvimento inicial do embrião. As camadas de células musculares lisas ao longo das tubas uterinas fornecem a base para as contrações peristálticas. A quantidade e a função de muitos desses componentes estão sob o controle hormonal cíclico, e o efeito global dessas mudanças é para facilitar o transporte dos gametas e a fertilização do óvulo.

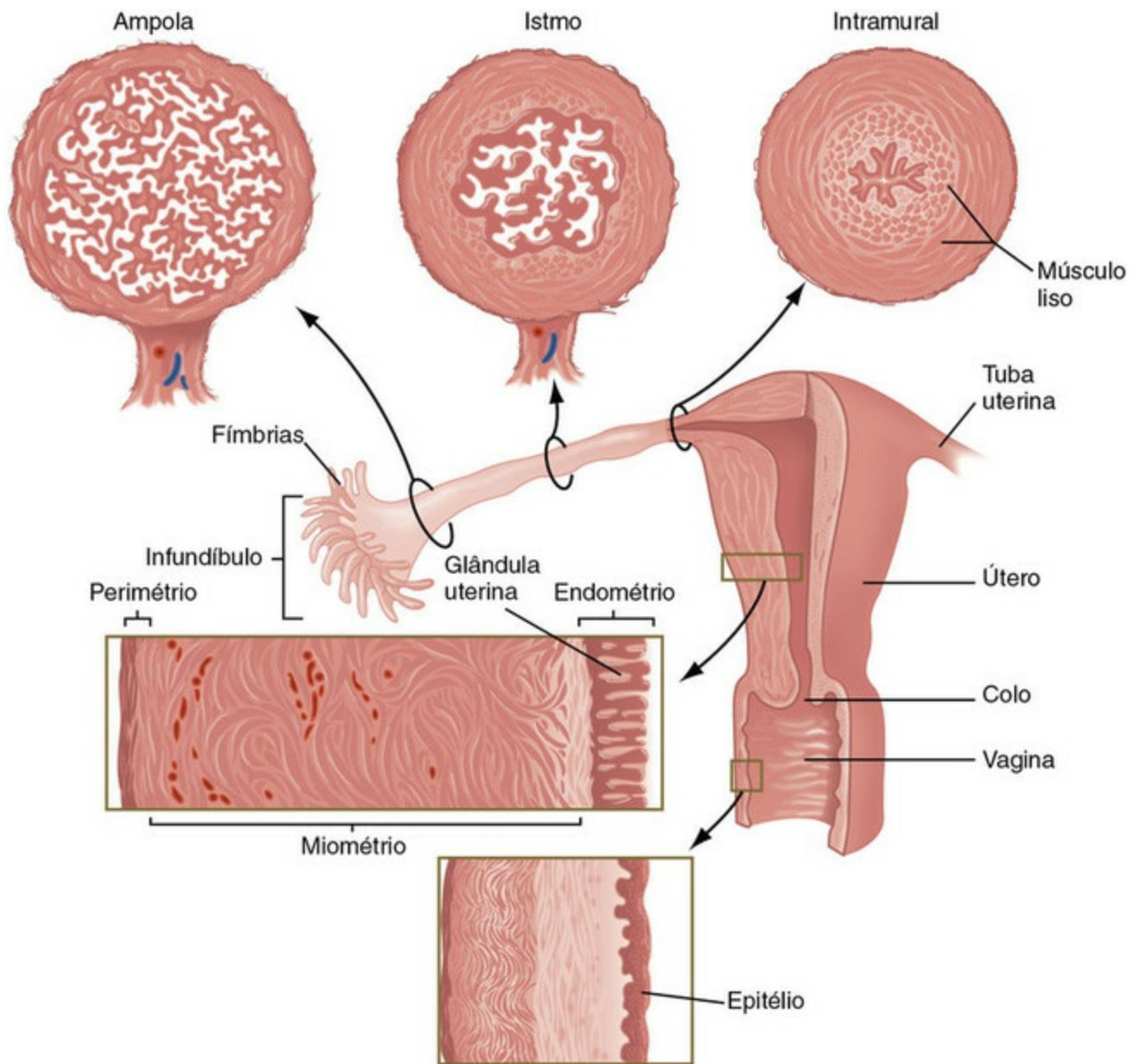


FIG. 1.14 Estrutura do trato reprodutivo feminino.

Os dois segmentos das tubas uterinas mais próximos ao útero têm um papel particularmente importante como caminho para transporte dos espermatozoides em direção ao óvulo ovulado. O segmento intramural, que é embutido na parede uterina, tem um lúmen muito estreito contendo muco, cuja composição varia com as fases do ciclo menstrual. Esse segmento serve como um acesso regular para a passagem dos espermatozoides para a tuba uterina, mas ele também restringe a entrada de bactérias na tuba. O istmo, o segmento intermediário, serve como um importante local de armazenamento temporário de espermatozoides e participa nos estágios finais da maturação funcional dos espermatozoides ([Capítulo 2](#)).

Útero

As principais funções do útero são receber e manter o embrião durante a gravidez e expelir o feto no final da gestação. A primeira função é realizada pela mucosa uterina (endométrio) e a segunda pela parede muscular (miométrio). Sob o efeito cíclico dos hormônios, o útero passa por uma série de mudanças proeminentes durante o curso de

cada ciclo menstrual.

O **útero** é um órgão em formato de pera com paredes espessas de músculo liso (**miométrio**) e um complexo revestimento da mucosa (Fig. 1.14). O revestimento da mucosa, chamado de **endométrio**, possui uma estrutura que muda diariamente ao longo do ciclo menstrual. O endométrio pode ser subdividido em duas camadas: uma **camada funcional**, que é perdida a cada período menstrual ou após o parto, e uma **camada basal**, que permanece intacta. A estrutura geral do endométrio consiste em (1) um **epitélio de superfície** colunar, (2) **glândulas uterinas**, (3) um estroma de tecido conjuntivo especializado, e (4) **artérias espiraladas** que serpenteiam a partir da camada basal em direção à superfície do endométrio. Todas estas estruturas participam na implantação e na nutrição do embrião.

A saída inferior do útero é o **colo do útero**. A superfície mucosa do colo não é tipicamente de endométrio uterino, mas é repleto de uma variedade de criptas irregulares. O epitélio do colo produz muco cervical rico em glicoproteínas, cuja composição varia consideravelmente ao longo do ciclo menstrual. As propriedades físicas diferentes do muco cervical torna mais fácil ou mais difícil para os espermatozoides penetrarem no colo e encontrarem o seu caminho para o útero.

Vagina

A **vagina** é um canal para a relação sexual e serve como o canal do parto. Ela é revestida por um epitélio estratificado pavimentoso, mas as células epiteliais contêm depósitos de **glicogênio**, que variam em quantidade ao longo do ciclo menstrual. Os produtos da degradação do glicogênio contribuem para a acidez (pH 4,3) dos líquidos vaginais. O pH baixo da região superior da vagina serve como função bacteriostática e evita que agentes infecciosos entrem no trato genital superior através do colo e por fim se espalhem para a cavidade peritoneal através das extremidades abertas das tubas uterinas.

Controle Hormonal do Ciclo Reprodutivo Feminino

A reprodução na mulher é regulada por uma série de interações complexas entre os hormônios e os tecidos que eles influenciam. A hierarquia do controle cíclico começa com um estímulo para o **hipotálamo** do encéfalo (Fig. 1.15). O hipotálamo influencia a produção de hormônios pelo lobo anterior da hipófise. Os hormônios hipofisários são distribuídos pelo sangue para todo o corpo e atuam nos ovários, que são estimulados a produzir seus próprios hormônios esteroides sexuais. Durante a gravidez, a placenta exerce um efeito poderoso na mulher pela produção de vários hormônios. O nível final de controle hormonal da reprodução feminina é exercido pelos hormônios ovarianos ou placentários sobre outros órgãos-alvo reprodutivos (p. ex., útero, tubas uterinas, vagina, mamas).

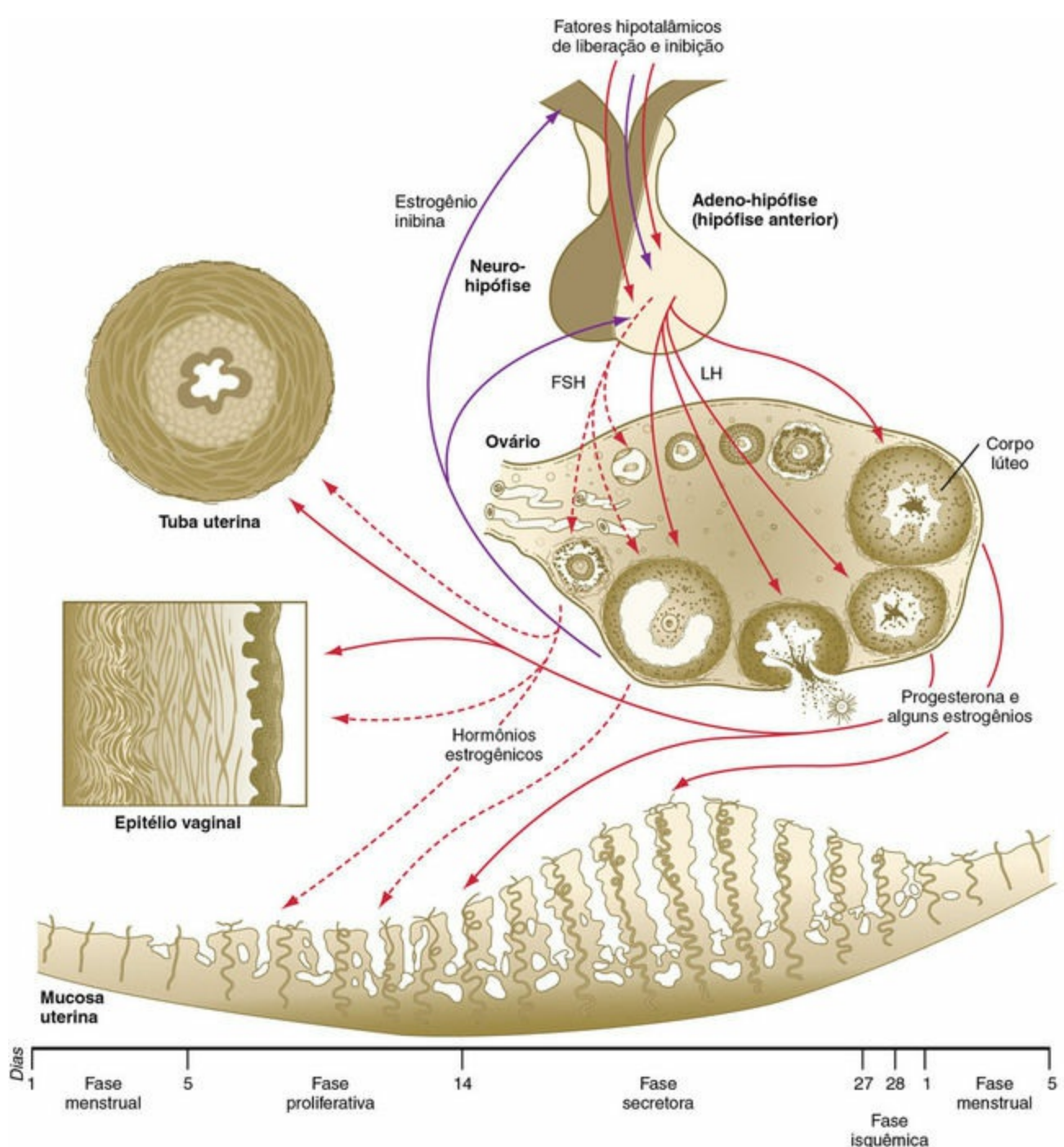


FIG. 1.15 Esquema geral do controle hormonal da reprodução feminina.

Os fatores inibitórios são representados pelas *setas roxas*. Os fatores estimulatórios são representados pelas *setas vermelhas*. Os hormônios envolvidos, principalmente na fase proliferativa do ciclo menstrual, são representados pelas *setas tracejadas*; aqueles envolvidos principalmente na fase secretora são representados pelas *setas sólidas*. FSH: hormônio folículo estimulante; LH: hormônio luteinizante.

Controle Hipotalâmico

O primeiro nível de controle hormonal da reprodução é no hipotálamo. Várias entradas estimulam as células neurosecretoras no hipotálamo a produzirem o **hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)**, juntamente com fatores de liberação para outros hormônios hipofisários. Os fatores de liberação e um fator inibidor são transportados para o lobo anterior da hipófise pelos vasos sanguíneos do sistema **porta hipotálamo-hipofisário**, no qual eles estimulam a secreção de hormônios hipofisários ([Tabela 1.1](#)).

Tabela 1.1

Principais Hormônios Envolvidos na Reprodução dos Mamíferos

Hormônio	Natureza Química	Função
HIPOTÁLAMO		
Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH, LHRH)	Decapeptídio	Estimula a liberação de LH e FSH pela adeno-hipófise
Fator inibidor de prolactina	Dopamina	Inibe a liberação de prolactina pela adeno-hipófise
ADENO-HIPÓFISE		
Hormônio folículo estimulante (FSH)	Glicoproteína (subunidades α e β) (MW $\approx$ 35.000)	Masculino: estimula as células de Sertoli a produzirem proteína ligadora de andrógenos Feminino: estimula as células foliculares a produzirem estrógeno
Hormônio luteinizante (LH)	Glicoproteína (subunidades α e β) (MW $\approx$ 28.000)	Masculino: estimula as células de Leydig a secretarem testosterona Feminino: estimula as células foliculares e o corpo lúteo a produzirem progesterona
Prolactina	Poli-peptídio de cadeia única (198 aminoácidos)	Promove a lactação
NEURO-HIPÓFISE		
Oxitocina	Oligopeptídio (MW $\approx$ 1.100)	Estimula a ejeção de leite pelas glândulas mamárias Estimula as contrações uterinas durante o parto
OVÁRIO		
Estrogênios	Esteróide	Possui múltiplos efeitos no trato reprodutivo, mamas, gordura corporal e crescimento ósseo
Progesterona	Esteróide	Possui múltiplos efeitos no trato reprodutivo e no desenvolvimento das mamas
Testosterona	Esteróide	É o precursor para a biossíntese de estrogênio, induz a atresia folicular
Inibina	Proteína (MW $\approx$ 32.000)	Inibe a secreção de FSH, tem efeitos locais nos ovários
Ativina	Proteína (MW $\approx$ 28.000)	Estimula a proliferação das células da granulosa
TESTÍCULO		
Testosterona	Esteróide	Possui múltiplos efeitos no trato reprodutivo masculino, crescimento capilar e outras características sexuais secundárias
Inibina	Proteína (MW $\approx$ 32.000)	Inibe a secreção de FSH, tem efeitos locais nos testículos
PLACENTA		
Estrogênios	Esteróide	Tem as mesmas funções dos estrogênios ovarianos
Progesterona	Esteróide	Tem as mesmas funções da progesterona ovariana
Gonadotrofina coriônica humana (HCG)	Glicoproteína (MW $\approx$ 30.000)	Mantém a atividade do corpo lúteo durante a gravidez
Lactogênio placentário humano (somatomamotrofina)	Poli-peptídio (MW $\approx$ 20.000)	Promove o desenvolvimento das mamas durante a gravidez

LHRH: hormônio liberador do hormônio luteinizante; MW: peso molecular.

Hipófise

Produzindo seus hormônios em resposta ao estímulo do hipotálamo, a **hipófise** constitui um segundo nível de controle hormonal da reprodução. É formada por dois componentes: a **hipófise anterior (adeno-hipófise)**, uma estrutura epitelial glandular que produz vários hormônios em resposta a fatores transportados para ela pelo sistema porta hipotálamo-hipofisário; e a **hipófise posterior (neuro-hipófise)**, uma estrutura neural que libera hormônios por um mecanismo neurosecretor.

Sob a influência do GnRH e a retroalimentação direta dos níveis de hormônios esteróides no sangue, a adeno-hipófise secreta dois **hormônios gonadotróficos** polipeptídicos, o FSH e o LH, a partir do mesmo tipo de célula ([Tabela 1.1](#)). Na ausência

de um fator inibidor (**dopamina**) do hipotálamo, a adeno-hipófise também produz a **prolactina**, que atua nas glândulas mamárias.

O único hormônio da neuro-hipófise que está diretamente envolvido na reprodução é a **oxitocina**, um oligopeptídeo envolvido no parto e no estímulo para a descida do leite a partir das glândulas mamárias nas mulheres lactantes.

Ovários e Placenta

Os ovários e, durante a gravidez, a placenta constituem um terceiro nível de controle hormonal. Respondendo aos níveis sanguíneos dos hormônios da adeno-hipófise, as células da granulosa dos folículos ovarianos convertem os andrógenos (**androstenediona** e **testosterona**) sintetizados pela teca interna em estrógenos (principalmente a **estrona** e dez vezes mais potente **17 β -estradiol**), que em seguida passam para a corrente sanguínea. Após a ovulação, a **progesterona** é o principal produto de secreção do folículo após a sua conversão em corpo lúteo ([Capítulo 2](#)). Posteriormente, durante a gravidez, a placenta supre a produção de hormônios esteroides ovarianos pela produção de seus próprios estrogênios e progesterona. Ela também produz dois hormônios polipeptídios ([Tabela 1.1](#)). A **gonadotrofina coriônica humana (HCG)** atua no ovário mantendo a atividade do corpo lúteo durante a gravidez. O **lactogênio placentário humano (somatomamotrofina)** atua no corpo lúteo; ele também promove o desenvolvimento mamário pelo aumento dos efeitos dos estrogênios e da progesterona e estimula a síntese dos constituintes do leite.

Tecidos-alvo Reprodutivos

O último nível na hierarquia do controle hormonal reprodutivo constitui os tecidos-alvo, que se preparam estrutural e funcionalmente para transportar os gametas ou para a gravidez em resposta aos hormônios ovarianos e placentários que se ligam aos receptores celulares específicos. Mudanças no número de células ciliadas e na atividade do músculo liso nas tubas uterinas, as mudanças profundas no revestimento endometrial do útero e as mudanças cíclicas nos tecidos glandulares das mamas são alguns dos exemplos mais proeminentes dos efeitos hormonais nos tecidos-alvo. Essas mudanças são descritas mais detalhadamente a seguir.

Um princípio geral reconhecido há algum tempo é a eficácia de, primeiro, os tecidos-alvo reprodutivos começarem com o estrogênio, de modo que a progesterona possa exercer os seus efeitos totalmente. O estrogênio induz as células-alvo a produzirem grandes quantidades de receptores de progesterona, que deve ser em locais para a progesterona atuar nestas mesmas células.

Interações Hormonais com Tecidos Durante os Ciclos Reprodutivos Femininos

Todos os tecidos do trato reprodutivo feminino são influenciados pelos hormônios reprodutivos. Em resposta ao ambiente hormonal do corpo, estes tecidos sofrem

modificações cíclicas que melhoram as chances de reprodução bem-sucedida.

O conhecimento das alterações que os ovários sofrem é necessário para se entender as interações hormonais e as respostas dos tecidos durante o ciclo reprodutivo feminino. Respondendo ao FSH e ao LH secretados pela hipófise pouco antes e durante um período menstrual, um conjunto de folículos ovarianos secundários começa a amadurecer e secretar 17β -estradiol. Perto da ovulação, todos esses folículos, exceto um que foi submetido à atresia, tiveram como sua principal contribuição produzir parte do fornecimento de estrógenos necessários para preparar o corpo para a ovulação e o transporte dos gametas.

Durante o período pré-ovulatório, ou **fase proliferativa** (dias 5 a 14) do ciclo menstrual, os estrógenos produzidos pelo ovário atuam nos tecidos reprodutivos femininos (Fig. 1.15). O revestimento uterino torna-se reepitelizado a partir do período menstrual recém-concluído. Em seguida, sob a influência dos estrógenos, o estroma endometrial progressivamente se espessa, as glândulas uterinas se alongam e as artérias espiraladas começam a crescer em direção à superfície do endométrio. As glândulas mucosas do colo uterino secretam um muco rico em glicoproteína, mas relativamente aquoso, que facilita a passagem dos espermatozoides pelo canal cervical. À medida que a fase proliferativa progride, uma porcentagem mais elevada das células epiteliais de revestimento das tubas uterinas torna-se ciliada, e a atividade do músculo liso nas tubas aumenta. Nos dias que precedem a ovulação, as extremidades fimbriadas das tubas uterinas aproximam-se dos ovários.

No final do período proliferativo, um pronunciado aumento nos níveis de estradiol, secretado pelos folículos ovarianos em desenvolvimento, atua no sistema hipotálamo-hipofisário, causando assim maior capacidade de resposta da adeno-hipófise ao GnRH e um pico na secreção hipotalâmica de GnRH. Aproximadamente 24 horas após o nível de 17β -estradiol atingir o seu pico no sangue, um aumento pré-ovulatório de LH e FSH é enviado para a corrente sanguínea pela hipófise (Fig. 1.16). O **pico de LH** não é um aumento constante na secreção de gonadotrofina; em vez disso, ele constitui uma série de pulsos agudos de secreção que parecem responder a um mecanismo de temporização hipotalâmico.

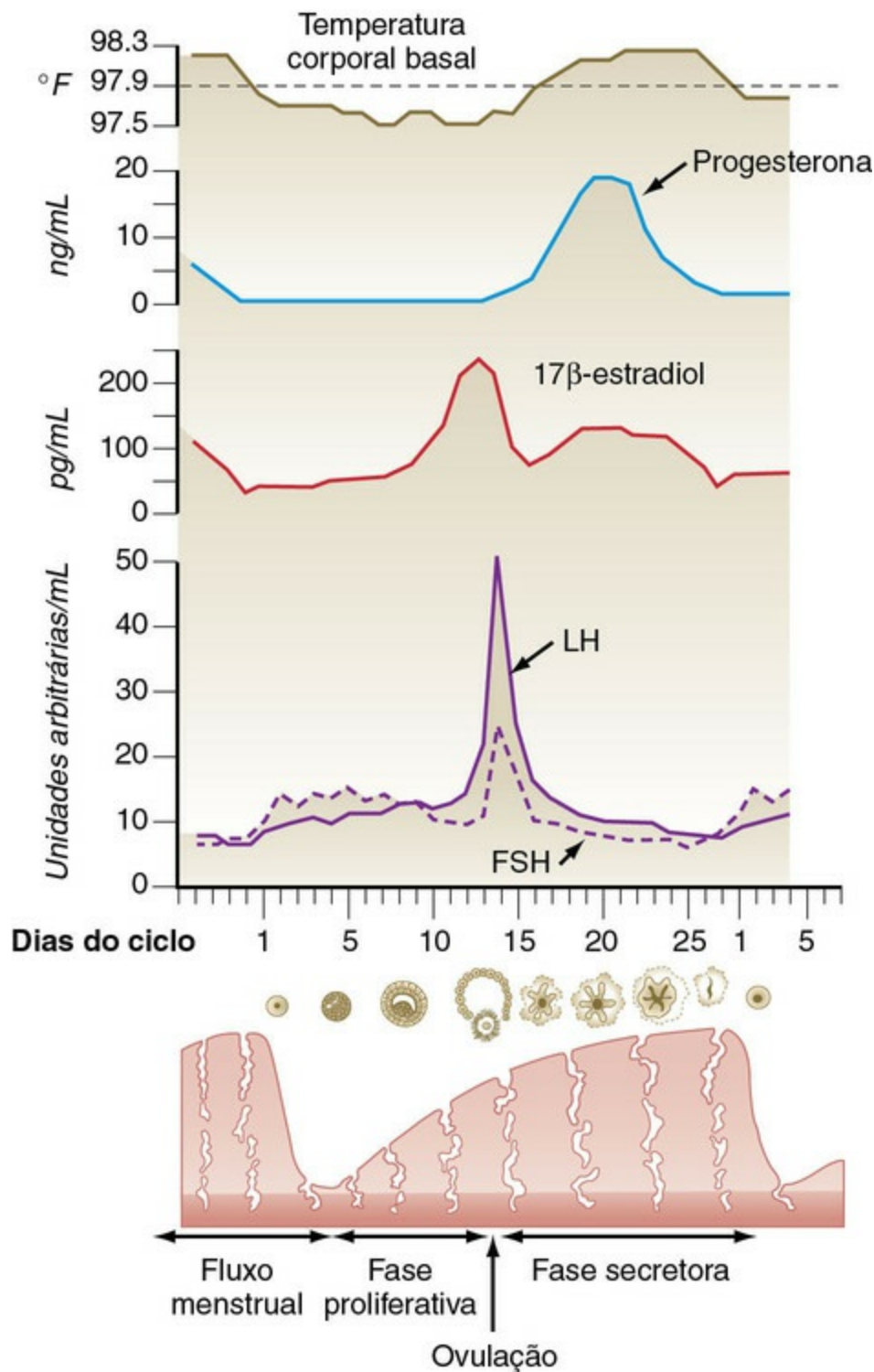


FIG. 1.16 Comparação das curvas que representam a concentração sérica diária de gonadotrofinas e esteroides sexuais e a temperatura corporal basal em relação aos eventos no ciclo menstrual humano. FSH: hormônio folículo estimulante; LH: hormônio luteinizante. (Redesenhado de Midgley AR and others: In Hafez ES, Evans TN, eds: Human reproduction, New York, 1973, Harper & Row.)

O pico de LH conduz à ovulação, e o folículo de Graaf se transforma em um **corpo lúteo** (corpo amarelo). A lâmina basal ao redor da camada granulosa do folículo se rompe e torna possível que os vasos sanguíneos cresçam no interior da camada de células da granulosa. Por meio da proliferação e da hipertrofia, as células da granulosa sofrem grandes alterações estruturais e bioquímicas e agora produzem progesterona como o seu produto principal de secreção. Algum estrógeno ainda é secretado pelo corpo lúteo. Após a ovulação, o ciclo menstrual, que é agora dominado pela secreção de progesterona, diz-se estar na **fase secretora** (dias 14 a 28 do ciclo menstrual).

Após o pico de LH e com o aumento na concentração de progesterona no sangue, a temperatura corporal basal aumenta (Fig. 1.16). Por causa da associação entre um aumento na temperatura corporal basal e o período da ovulação, os registros precisos da temperatura são a base do **método do ritmo** de controle de natalidade.

Próximo do momento da ovulação, a presença combinada de estrogênio e progesterona no sangue faz com que a tuba uterina se empenhe em uma série rítmica de contrações musculares concebida para promover o transporte do óvulo ovulado. A progesterona induz as células epiteliais da tuba uterina a secretarem líquidos que fornecem a nutrição para a clivagem embrionária. Posteriormente, durante a fase secretora, os altos níveis de progesterona induzem a regressão de algumas das células ciliadas no epitélio da tuba.

No útero, a progesterona apronta o endométrio preparado pelo estrogênio para a implantação do embrião. O endométrio, que se espessou sob a influência do estrogênio durante a fase proliferativa, sofre mais alterações. As glândulas uterinas retas começam a espiralizar e a acumular glicogênio e os outros produtos de secreção no epitélio. As artérias espiraladas crescem mais em direção à superfície endometrial, mas as mitoses nas células epiteliais endometriais diminuem. Pela ação da progesterona, o muco cervical torna-se altamente viscoso e atua como um bloco de proteção, inibindo a passagem de materiais para dentro ou para fora do útero. Durante o período secretor, o epitélio vaginal torna-se mais fino.

Nas glândulas mamárias, a progesterona associada ao desenvolvimento preparado pelo estrogênio dos componentes secretores provocam a retenção de água nos tecidos. O desenvolvimento mais extensivo do aparelho lactacional aguarda a sua estimulação pelos hormônios placentários.

Na metade da fase secretora do ciclo menstrual, o epitélio das tubas uterinas já passou por considerável regressão desde o seu pico no meio do ciclo, enquanto o endométrio uterino está em total disponibilidade para receber o embrião em clivagem. Se a gravidez não ocorrer, uma série de interações hormonais conduz o ciclo menstrual ao fim. Um dos mecanismos iniciais de retroalimentação é a produção da proteína **inibina** pelas células da granulosa. A inibina é transportada pela corrente sanguínea para a adeno-hipófise, onde ela inibe diretamente a secreção de gonadotrofinas, especialmente o FSH. Por mecanismos que ainda não estão claros, a secreção de LH também é reduzida. Essa inibição resulta na regressão do corpo lúteo e na marcante redução na secreção de progesterona pelo ovário.

Algumas das principais consequências da regressão do corpo lúteo são a infiltração do estroma endometrial por leucócitos, a perda de líquido intersticial e a constrição espasmódica e o rompimento das artérias espiraladas, que provoca a isquemia local. A isquemia resulta em hemorragia local e na perda da integridade de áreas do endométrio. Essas alterações iniciam a menstruação (por convenção, constitui os dias 1 ao 5 do ciclo menstrual). Ao longo dos próximos dias, toda a camada funcional do endométrio é perdida em pequenos pedaços, junto com a consequente perda de aproximadamente 30 mL de sangue. No momento em que a menstruação termina, somente uma base endometrial escoriada intercalada com o epitélio basal das glândulas uterinas permanecem como a base para a cicatrização e a reconstituição do endométrio durante o

próximo período proliferativo.

Caso Clínico

Uma mulher de 33 anos de idade teve ambos os ovários removidos por causa de grandes cistos ovarianos bilaterais. No ano seguinte, ela está em uma expedição prolongada no norte do Canadá, e a ponta da sua canoa arremessa a sua medicação de reposição hormonal para o fundo do lago. Mais de seis semanas se passam antes de ela ser capaz de obter um novo fornecimento de medicamento.

Qual das seguintes opções seria menos afetada pela perda da medicação da mulher?

A Os níveis sanguíneos de hormônio folículo estimulante e hormônio luteinizante

B Células ciliadas da tuba uterina

C Massa do coração

D Tecido glandular das mamas

E Espessura do endométrio

Interações Hormonais Envolvidas com a Reprodução no Homem

Juntamente com as homologias de certas estruturas entre os testículos e os ovários, alguns paralelos fortes existem entre as interações hormonais envolvidas na reprodução em machos e fêmeas. As homologias mais importantes estão entre as células da granulosa no folículo ovariano e as células de Sertoli nos túbulos seminíferos dos testículos e entre as células da teca do ovário e as células de Leydig nos testículos ([Tabela 1.2](#)).

Tabela 1.2
Homologias entre as Células Produtoras de Hormônios nas Gônadas Masculinas e Femininas

Parâmetro	Células da Granulosa (Feminino)	Células de Sertoli (Masculino)	Células da Teca (Feminino)	Células de Leydig (Masculino)
Origem	Rede ovariana	Rede testicular	Mesênquima estromal	Mesênquima estromal
Principais receptores	FSH	FSH	LH	LH
Principais produtos secretados	Estrogênios, progesterona, inibina	Estrogênio, inibina, proteína ligadora de andrógenos, fator estimulador de célula de Leydig	Andrógenos	Testosterona

FSH: hormônio folículo estimulante; LH: hormônio luteinizante.

A secreção hipotalâmica de GnRH estimula a adeno-hipófise a secretar FSH e LH. O LH liga-se a cerca de 20 mil receptores de LH na superfície de cada célula de Leydig (intersticial), e por uma cascata de segundos mensageiros, o LH estimula a síntese de testosterona a partir do colesterol. A testosterona é liberada no sangue e é levada para as células de Sertoli e para todo o corpo, onde ela afeta uma variedade de tecidos sexuais secundários, muitas vezes após ter sido convertida localmente para di-hidrotestosterona.

As células de Sertoli são estimuladas pelo FSH hipofisário pelos receptores de superfície para FSH e pela testosterona das células de Leydig por meio de receptores citoplasmáticos. Após a estimulação do FSH, as células de Sertoli convertem alguma testosterona em estrogênios (como fazem as células da granulosa no ovário). Algum estrogênio difunde de volta para as células de Leydig junto com um **fator estimulador de célula de Leydig**, que é produzido pelas células de Sertoli e atinge as células de Leydig por uma via de secreção **parácrina** (não pelo sangue) ([Fig. 1.17](#)). As células de Sertoli estimuladas pelo FSH produzem **proteína ligadora de andrógenos**, que se liga à testosterona e é transportada para o compartimento líquido dos túbulos seminíferos, onde ela exerce uma forte influência no curso da espermatogênese. Similarmente às células da granulosa homólogas no ovário, as células de Sertoli estimuladas por hormônio produzem inibina, que é transportada pelo sangue para a adeno-hipófise e possivelmente para o hipotálamo. Nesses locais, a inibina atua pela retroalimentação

negativa para inibir a secreção de FSH. Além da inibina e da proteína ligadora de andrógenos, as células de Sertoli têm uma ampla variedade de outras funções, e as mais importantes estão resumidas no [Quadro 1.2](#) e na [Correlação Clínica 1.2](#).

Correlação clínica 1.2 Data da Gravidez

Dois sistemas diferentes para datar a gravidez têm evoluído. Um, utilizado pelos embriologistas, data a gravidez a partir do período de fertilização (**idade de fertilização**), sendo que um embrião de 6 semanas de idade é 6 semanas (42 dias) a partir do dia da fertilização. O outro sistema, utilizado pelos obstetras e muitos clínicos, data a gravidez a partir do último período menstrual da mulher (**idade menstrual**), porque isso é um ponto de referência conveniente a partir do ponto de vista de uma história contada por uma paciente. A idade menstrual de um embrião humano é duas semanas maior do que a idade de fertilização, porque, geralmente, duas semanas se passam entre o início do último período menstrual e a fertilização. A um embrião com idade de fertilização de 6 semanas é atribuída uma idade menstrual de 8 semanas, e a duração típica da gravidez é de 38 semanas de idade de fertilização e 40 semanas de idade menstrual ([Fig. 1.18](#); [Fig. 18.16](#)).

Devido a razões clínicas válidas, os obstetras subdividem a gravidez em três **trimestres** iguais, enquanto os embriologistas dividem a gravidez em períodos desiguais que correspondem aos principais eventos do desenvolvimento.

0-3 semanas — Desenvolvimento inicial (clivagem, gastrulação)

4-8 semanas — Período de organogênese embrionária

9-38 semanas — Período fetal

O reconhecimento da existência de diferentes sistemas para datar a gravidez é fundamental. Em um caso de tribunal envolvendo um processo sobre um defeito de nascença, um mal-entendido de duas semanas sobre a data da gravidez pode fazer a diferença entre ganhar ou perder o caso. Em um caso envolvendo uma fenda labial ou uma fenda palatina ([p. 308](#)), a diferença no desenvolvimento da face entre 6 e 8 semanas ([Fig. 14.6](#)) tornaria alguns cenários impossíveis. Por exemplo, um insulto com 6 semanas potencialmente poderia ser a causa de uma fenda labial, enquanto com 8 semanas, os lábios já estão formados, então uma fenda seria mais improvável de se formar neste período.

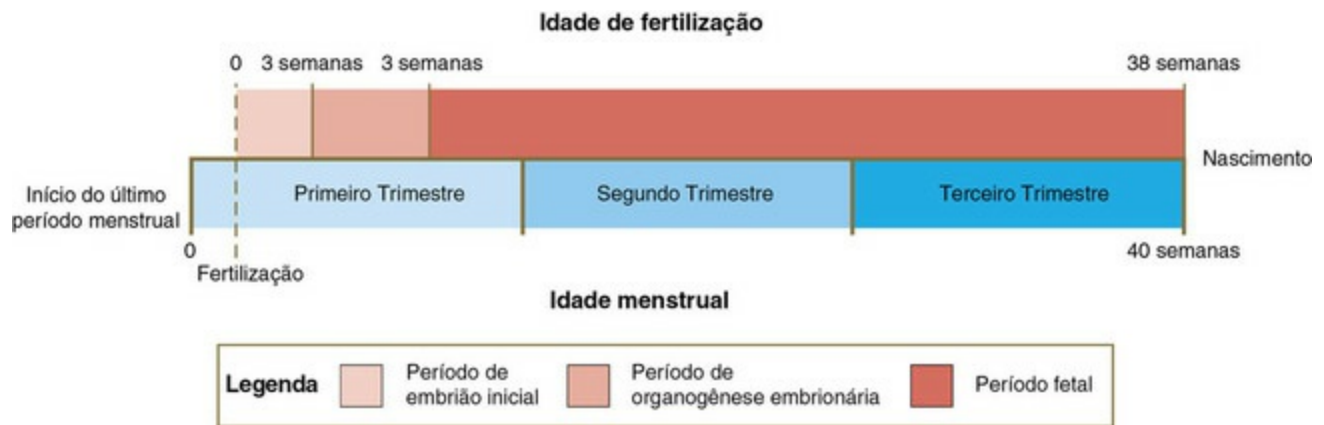


FIG. 1.18 Comparação entre os eventos que datam da gravidez pela idade de fertilização e pela idade menstrual.

Quadro 1.2 Principais Funções das Células de Sertoli

Manutenção da barreira hematotesticular

Secreção de líquido tubular (10 a 20 $\mu\text{l/g}$ de testículo/h)

Secreção de proteína ligadora de andrógenos

Secreção de estrogênio e inibina

Secreção de uma ampla variedade de outras proteínas (p. ex., fatores de crescimento, transferrina, proteína de ligação do retinol, proteína de ligação a metais)

Manutenção e coordenação da espermatogênese

Fagocitose dos corpos residuais dos espermatozoides

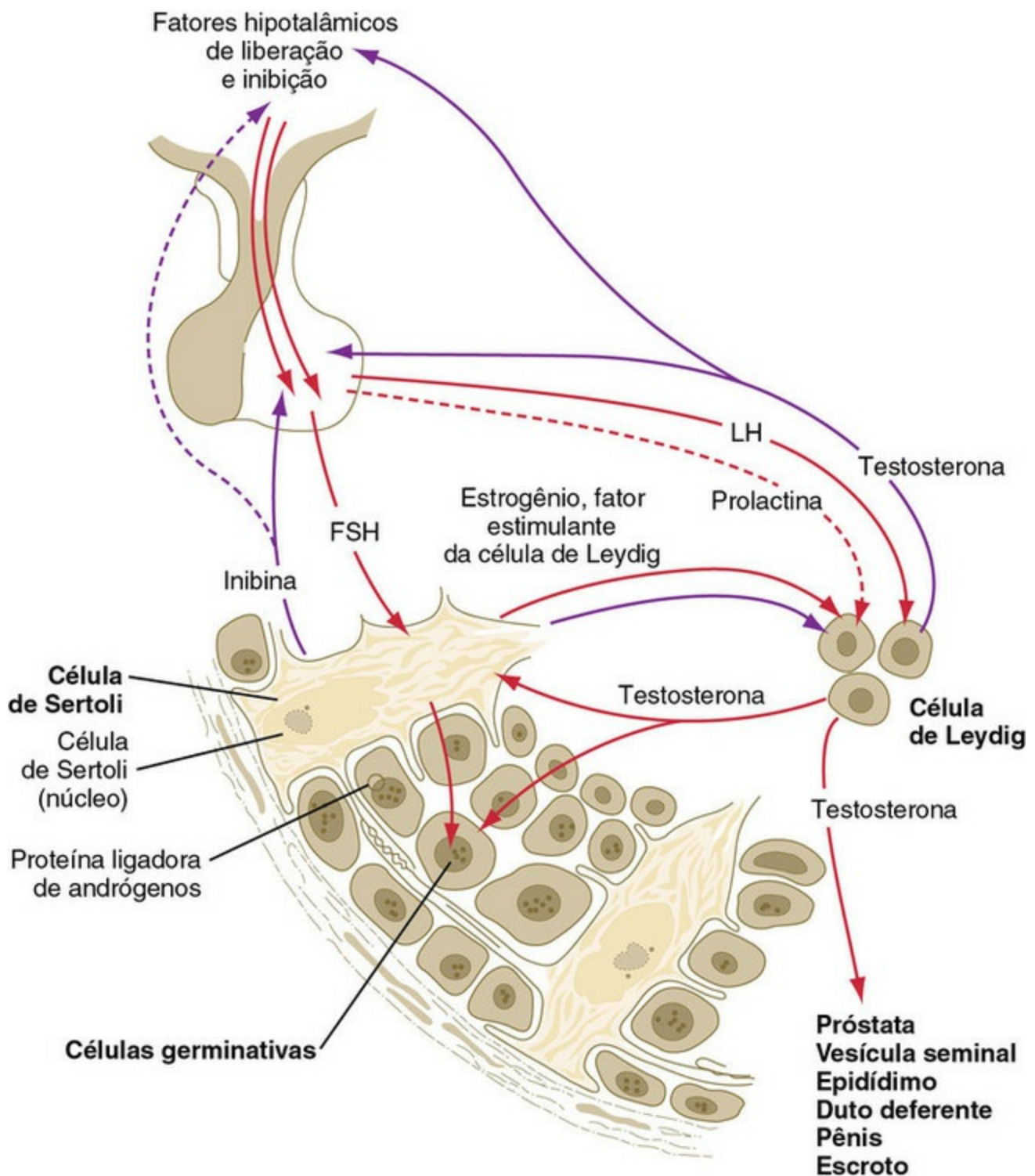


FIG. 1.17 Esquema geral do controle hormonal no sistema reprodutivo masculino. As setas vermelhas representam as influências estimulatórias. As setas roxas representam as influências inibitórias. As interações suspeitas são representadas pelas setas tracejadas. FSH: hormônio folículo estimulante; LH: hormônio luteinizante.

Resumo

A gametogênese é dividida em quatro fases:

1. A origem extraembrionária das células germinativas e a sua migração para as gônadas
2. Um aumento no número de células germinativas por mitose
3. Uma redução no material cromossômico por meiose
4. Maturação estrutural e funcional

As células germinativas primordiais são inicialmente reconhecidas com facilidade na endoderme do saco vitelino. Em seguida migram através do mesentério dorsal para o primórdio das gônadas.

Na mulher, a ovogônia sofre intensa atividade mitótica somente no embrião. No homem, as espermatogônias são capazes de sofrer mitose ao longo da vida.

A meiose envolve uma redução no número de cromossomos de diploide para haploide, o rearranjo independente dos cromossomos paternos e maternos, e maior redistribuição do material genético pelo processo de *crossing-over*.

No ovócito existem dois bloqueios meióticos — em diplóteno da prófase I e em metáfase II. Na mulher, a meiose começa no embrião de 5 meses; no homem, a meiose começa na puberdade.

A falha em separar adequadamente os cromossomos durante a meiose resulta na não disjunção, que está associada a múltiplas anomalias, dependendo de qual cromossomo é afetado.

Os ovócitos em desenvolvimento são cercados por camadas de células foliculares e interagem com elas por junções comunicantes. Quando estimuladas pelos hormônios hipofisários (p. ex., FSH, LH), as células foliculares produzem hormônios esteroides (estrogênios e progesterona). A combinação de ovócito e células foliculares (granulosa) é chamada de *folículo*. Sob o estímulo hormonal, certos folículos aumentam muito em tamanho, e a cada mês, um destes folículos é submetido à ovulação.

A espermatogênese ocorre nos testículos e envolve sucessivas ondas de mitose das espermatogônias, meiose dos espermatócitos primários e secundários e maturação final (espermio gênese) das espermátides pós-meioóticas em espermatozoides. A maturação funcional dos espermatozoides ocorre no epidídimo.

Os tecidos reprodutivos femininos sofrem alterações preparatórias cíclicas, induzidas por hormônios, para a gravidez. Nas tubas uterinas, isso envolve o grau de células ciliadas do epitélio e a atividade do músculo liso da parede. Sob a influência de estrogênios e em seguida da progesterona, o endométrio do útero aumenta na preparação para receber o embrião. Na ausência da fertilização e com a subsequente queda do suporte hormonal, o endométrio se rompe e é perdido (menstruação). As alterações cíclicas no colo do útero envolvem o adelgaçamento do muco no período da ovulação.

O controle hormonal do ciclo reprodutivo feminino é hierarquizado, com fatores de liberação ou inibitórios do hipotálamo atuando na adeno-hipófise e provocando a

liberação de hormônios hipofisários (p. ex., FSH, LH). Os hormônios hipofisários sequencialmente estimulam os folículos ovarianos a produzirem estrogênios e progesterona, que atuam nos tecidos reprodutivos femininos. Na gravidez, a permanência do folículo (corpo lúteo) continua produzindo progesterona, que mantém o embrião inicial até a placenta começar a produzir hormônios suficientes para manter a gravidez.

No homem, o LH estimula as células de Leydig a produzirem testosterona, e o FSH atua nas células de Sertoli, que sustentam a espermatogênese. Nos homens e nas mulheres, a inibição da retroalimentação diminui a produção de hormônios hipofisários.

Existem dois sistemas para datar a gravidez:

1. Idade de fertilização: data a idade do embrião a partir do período da fertilização.
2. Idade menstrual: data a idade do embrião a partir do início do último período menstrual da mãe. A idade menstrual é duas semanas maior do que a idade de fertilização.

Questões de Revisão

1. Durante a espermatogênese, a histona é substituída por qual das seguintes opções, para permitir o melhor empacotamento da cromatina condensada na cabeça do espermatozoide?
A Inibina
B Prostaglandina E
C Testosterona
D Protamina
E Proteína ligadora de andrógenos
2. Que tipo celular está localizado fora da barreira hematotesticular?
A Espermatozoide
B Espermatócito secundário
C Espermátide
D Espermatócito primário
E Espermatogônia
3. Qual das seguintes células normalmente participa nas divisões mitóticas?
A Ovócito primário
B Ovogônia
C Espermatócito primário
D Espermátide
E Espermatócito secundário
4. Em um exame de raio X de tórax de rotina, o radiologista observa o que parece ser um dente em uma massa mediastinal. Qual é o provável diagnóstico, e qual é uma provável explicação embriológica para este aparecimento?
5. Quando a meiose começa na mulher e no homem?
6. Em qual estágio da ovogênese a meiose é interrompida na mulher?
7. Qual é a causa subjacente da maioria dos abortos espontâneos durante as semanas iniciais da gravidez?
8. Qual é a diferença entre espermatogênese e espermiogênese?
9. As ações de quais hormônios são responsáveis pelas alterações no endométrio durante o ciclo menstrual?

10. As células de Sertoli nos testículos são estimuladas por qual dos dois principais hormônios reprodutivos?

Referências

- Abou-Haila, A., Tulsiani, D. R.P. Mammalian sperm acrosome: formation, contents, and function. *Arch Biochem Biophys.* 2000; 379:173–182.
- Bardhan, A. Many functions of the meiotic cohesin. *Chromosome Res.* 2010; 18:909–924.
- Bellve A.R., ed. The male germ cell: migration to fertilization. *Semin Cell Dev Biol.* 1998; 9:379–489.
- Bowles, J., Koopman, P. Retinoic acid, meiosis and germ cell fate in mammals. *Development.* 2007; 134:3401–3411.
- Cheng, C. Y., et al. Regulation of spermatogenesis in the microenvironment of the seminiferous epithelium: new insights and advances. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 315:49–56.
- Clermont, Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man. *Am J Anat.* 1963; 112:35–51.
- Dym, M. Spermatogonial stem cells of the testis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994; 91:11287–11289.
- Eppig, J. J. Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. *Reproduction.* 2001; 122:829–838.
- Erickson, R. P. Post-meiotic gene expression. *Trends Genet.* 1990; 6:264–269.
- Ewen, K. A., Koopman, P. Mouse germ cell development: from specification to sex determination. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 323:76–93.
- Filicori, M. The role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction. *Fertil Steril.* 1999; 71:405–414.
- Freeman, B. The active migration of germ cells in the embryos of mice and men is a myth. *Reproduction.* 2003; 125:635–643.
- Gosden, R., Lee, B. Portrait of an oocyte: our obscure origin. *J Clin Invest.* 2010; 120:973–983.
- Gougeon, A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr Rev.* 1996; 17:121–155.
- Grootegeod, J. A., Siep, M., Baarends, W. M. Molecular and cellular mechanisms in spermatogenesis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 2000; 14:331–343.
- Halvorson, L. M., DeCherney, A. H. Inhibin, activin, and follistatin in reproductive medicine. *Fertil Steril.* 1996; 65:459–469.
- Handel, M. A. The XY body: a specialized meiotic chromatin domain. *Exp Cell Res.* 2004; 296:57–63.
- Hogarth, C. A., Griswold, M. D. The key role of vitamin A in spermatogenesis. *J Clin Invest.* 2010; 120:956–962.
- Kauppi, L., et al. Distinct properties of the XY pseudoautosomal region crucial for male meiosis. *Science.* 2011; 331:916–920.
- Kehler, J., et al. Oct4 is required for primordial germ cell survival. *EMBO Rep.* 2004; 5:1078–1083.
- Kota, S. K., Feil, R. Epigenetic transitions in germ cell development and meiosis. *Dev Cell.* 2010; 19:675–686.

- Kurahashi, H., et al. Recent advance in our understanding of the molecular nature of chromosomal abnormalities. *J Hum Genet.* 2009; 54:253–260.
- Lie, P. P.Y., et al. Coordinating cellular events during spermatogenesis: a biochemical model. *Trends Biochem Sci.* 2009; 334:366–373.
- Lin, Y., et al. Germ cell–intrinsic and –extrinsic factors govern meiotic initiation in mouse embryos. *Science.* 2008; 322:1685–1687.
- Liu, K., et al. Control of mammalian oocyte growth and early follicular development by the oocyte PI3 kinase pathway: new roles for an old timer. *Dev Biol.* 2006; 299:1–11.
- Mather, J. P., Moore, A., Li, R.-H. Activins, inhibins, and follistatins: further thoughts on a growing family of regulators. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1997; 215:209–222.
- Matzuk, M. M., et al. Intercellular communication in the mammalian ovary: oocytes carry the conversation. *Science.* 2002; 296:2178–2180.
- Mehlmann, L. M., Jones, T. L.Z., Jaffe, L. A. Meiotic arrest in the mouse follicle maintained by a G_s protein in the oocyte. *Science.* 2002; 297:1343–1345.
- Neill J.D., ed. The physiology of reproduction, ed 3, Amsterdam: Academic Press, 2006.
- Page, S. L., Hawley, R. S. Chromosome choreography: the meiotic ballet. *Science.* 2003; 301:785–789.
- Richards, J. S. Ovulation: new factors that prepare the oocyte for fertilization. *Mol Cell Endocrinol.* 2005; 234:75–79.
- Richards, J. S., Pangas, S. A. The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest.* 2010; 120:963–972.
- Salustri, A., et al. Oocyte-granulosa cell interactions. In: Adashi E.Y, Leung P.C.K., eds. *The ovary*. New York: Raven; 1993:209–225.
- Shoham, Z., et al. The luteinizing hormone surge: the final stage in ovulation induction: modern aspects of ovulation triggering. *Fertil Steril.* 1995; 64:237–251.
- Taieb, F., Thibier, C., Jessus, C. On cyclins, oocytes and eggs. *Mol Reprod Dev.* 1997; 48:397–411.
- Tripathi, A., et al. Meiotic cell cycle arrest in mammalian oocytes. *J Cell Physiol.* 2010; 223:592–600.
- Turner, J. M.A. Meiotic sex chromosome inactivation. *Development.* 2007; 134:1823–1831.
- Turner, T. T. De Graaf's thread: The human epididymis. *J Androl.* 2008; 29:237–250.
- Visser, J. A., Themmen, A. P.N. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2005; 234:81–86.
- Willard, H. F. Centromeres of mammalian chromosomes. *Trends Genet.* 1990; 6:410–416.
- Wood, A. J., et al. Condensin and cohesin complexity: the expanding repertoire of functions. *Nat Rev Genet.* 2010; 11:391–404.
- Wynn, R. M. *Biology of the uterus*. New York: Plenum; 1977.
- Yanowitz, J. Meiosis: making a break for it. *Curr Opin Cell Biol.* 2010; 22:744–751.

Zamboni, L. Physiology and pathophysiology of the human spermatozoon: the role of electron microscopy. *J Electron Microscop Tech.* 1991; 17:412–436.

Zhang, M., et al. Granulosa cell ligand NPPC and its receptor NPR2 maintain meiotic arrest in mouse oocytes. *Science.* 2010; 330:366–369.

=====

*Considerável controvérsia envolve o uso do termo “migração” com relação ao desenvolvimento embrionário. Por um lado, alguns acreditam que o deslocamento de células em relação a outros marcos estruturais no embrião é por causa da migração ativa (frequentemente pelo movimento ameboide). Por outro lado, outros enfatizam a importância da proliferação celular dirigida e das forças de crescimento em provocar o que é interpretado como aparente migração de células. Como acontece muitas vezes em controvérsias científicas, ambos, migração ativa e deslocamento como resultado do crescimento, parecem operar em muitos casos em que as células no embrião em crescimento parecem deslocar com relação a outro marco estrutural.



CAPÍTULO 2

Transporte dos Gametas e Fertilização

O **Capítulo 1** descreve a origem e a maturação dos gametas masculinos e femininos e as condições hormonais que fazem tal maturação possível. Também relata as alterações cíclicas, hormonalmente controladas, no trato reprodutivo feminino que o preparam para a fertilização e para sustentar o desenvolvimento embrionário. Este capítulo explica, primeiro, a maneira como os óvulos e os espermatozoides se reúnem no trato reprodutivo feminino de modo que possa ocorrer a fertilização. Em seguida, descreve o conjunto complexo de interações envolvidas na fertilização do óvulo por um espermatozoide.

Ovulação e Transporte do Óvulo e do Espermatozoide

Ovulação

Por volta da metade do ciclo menstrual, o folículo graafiano maduro, contendo o óvulo que estava parado na prófase da primeira divisão meiótica, se movimenta para a superfície do ovário. Sob a influência do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), o folículo se expande dramaticamente. A primeira divisão meiótica é concluída, e a segunda divisão meiótica procede até o estágio de metáfase, em que ocorre a segunda interrupção da meiose. Após a primeira divisão meiótica, o primeiro corpo polar é expelido. Neste ponto, o folículo faz protuberância na superfície do ovário. O ápice da protrusão é o **estigma**.

O estímulo para a ovulação é o pico de LH secretado pela adeno-hipófise na metade do ciclo menstrual ([Fig. 1.16](#)). Dentro de horas de exposição ao pico de LH, o folículo reorganiza o seu programa de expressão gênica, a partir de um desenvolvimento dirigido do folículo para um produtor de moléculas que prepara o conjunto de processos da ruptura folicular e da ovulação. Pouco depois do pico de LH, o fluxo sanguíneo local aumenta nas camadas externas da parede folicular. Juntamente com o aumento do fluxo sanguíneo, as proteínas plasmáticas vazam para os tecidos pelas vênulas pós-capilares, o que resulta em edema local. O edema e a liberação de certos componentes farmacologicamente ativos, tais como prostaglandinas, histamina, vasopressina e ativador do plasminogênio, fornecem o ponto de partida para uma série de reações que resultam na produção local de **metaloproteinases de matriz** — uma família de enzimas líticas que degrada os componentes da matriz extracelular. Ao mesmo tempo, a secreção de ácido hialurônico pelas células do cúmulus resulta no afrouxamento das células ao redor do ovócito. A ação lítica das metaloproteinases de matriz produz uma reação semelhante à reação inflamatória, que por último resulta no rompimento da parede folicular externa cerca de 28 a 36 horas após o pico de LH ([Fig. 2.1](#)). Dentro de minutos após o rompimento da parede folicular, o cúmulus oophorus se destaca da granulosa, e o ovócito é liberado do ovário.

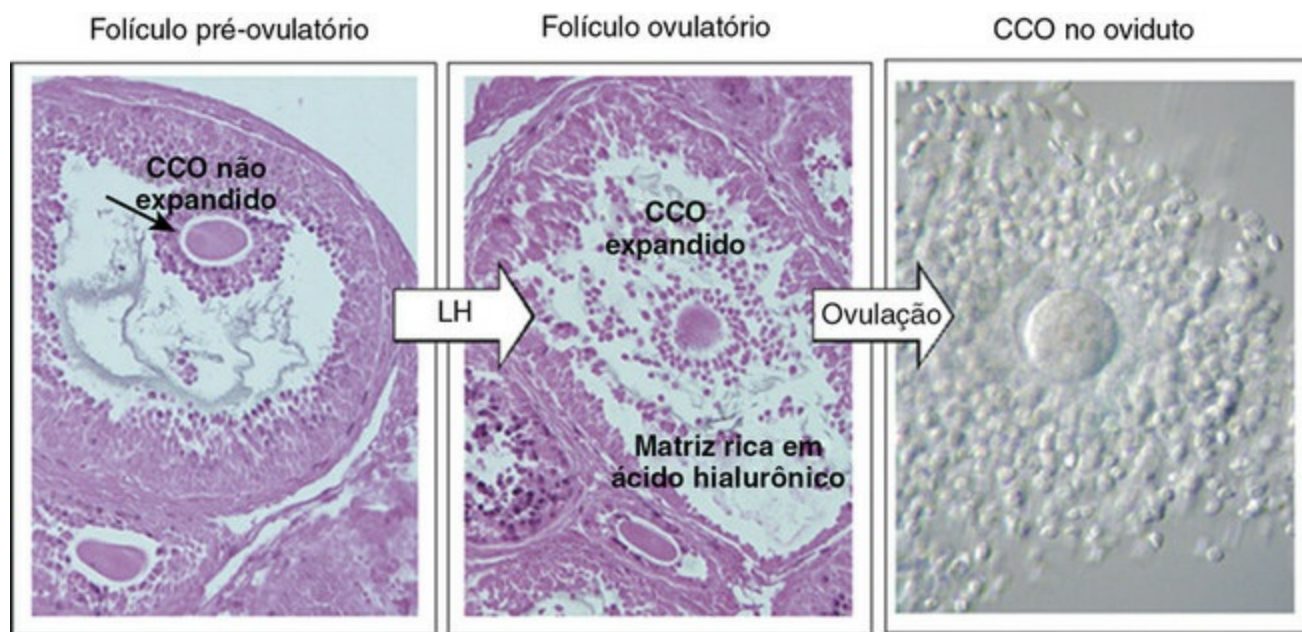


FIG. 2.1 Mudanças no complexo cúmulo-ovócito (CCO) de coelhos durante a maturação folicular e ovulação. No folículo pré-ovulatório, as células do cúmulus (*seta*) estão fortemente amontoadas ao redor do ovócito. Como o folículo é estimulado pelo hormônio luteinizante (LH) antes da ovulação, as células do cúmulus produzem matriz extracelular e tornam-se muito menos fortemente amontoadas no período da ovulação. O ovócito ovulado ainda é cercado pelas células do cúmulus. (De Espey LL, Richards JS: Ovulation. In Neill JD, ed: *Physiology of reproduction*, ed 3, Amsterdam, 2006, Elsevier.)

A ovulação resulta na expulsão do líquido antral e do ovócito secundário a partir do ovário para a cavidade peritoneal. O ovócito não é ovulado como uma única célula descoberta, mas como um complexo que consiste em (1) o ovócito, (2) a zona pelúcida, (3) a corona radiata com duas ou três células de espessura, e (4) uma matriz adesiva contendo células circundantes do cúmulus oophorus. Por convenção, as células aderentes do cúmulus são designadas como **corona radiata** após ocorrer a ovulação. Normalmente, um ovócito é liberado na ovulação. A liberação e a fertilização de dois ovócitos podem resultar em gemelidade fraternal.

Algumas mulheres experimentam dor leve a acentuada no período da ovulação. Muitas vezes chamada de *mittelschmerz* (termo alemão para “dor do meio”), esta dor pode ser acompanhada de ligeiro sangramento devido ao rompimento do folículo.

Transporte do Óvulo

A primeira etapa no transporte do ovócito é a captura do ovócito ovulado pela tuba uterina. Pouco antes da ovulação, as células epiteliais da tuba uterina tornam-se mais altamente ciliadas, e a atividade do músculo liso na tuba e dos seus ligamentos suspensores aumenta como resultado das influências hormonais. Na ovulação, as fímbrias da tuba uterina se movimentam para perto do ovário e parecem varrer ritmicamente sobre a sua superfície. Essa ação, além das correntes criadas pelos cílios, captura eficientemente o complexo do ovócito ovulado. Estudos experimentais em coelhos mostraram que o volume fornecido pelos revestimentos celulares do ovócito ovulado é importante para facilitar a captura e o transporte do óvulo pela tuba uterina. Ovócitos desnudados ou objetos inertes desse tamanho não são tão facilmente transportados. A captura do ovócito pela tuba uterina também envolve uma interação

adesiva entre o complexo do ovócito e a superfície ciliar da tuba.

Mesmo sem esses tipos de adaptações naturais, a capacidade das tubas uterinas de capturar os ovócitos é notável. Se a extremidade fimbriada da tuba for removida, a captura do ovócito muitas vezes ocorre notavelmente, e mesmo gestações têm ocorrido em mulheres que tiveram um ovário e a tuba uterina contralateral removidos. Em tais casos, o ovócito ovulado teria que percorrer livremente pela cavidade pélvica uma distância considerável antes de entrar no óstio da tuba uterina do outro lado.

Quando dentro da tuba uterina, o ovócito é transportado em direção ao útero, principalmente como resultado das contrações da musculatura lisa da parede da tuba. Embora o revestimento ciliar da mucosa da tuba também possa ter um papel no transporte do ovócito, a sua ação não é obrigatória, porque as mulheres com a **síndrome dos cílios imóveis** geralmente são férteis.

Enquanto na tuba uterina, o ovócito é banhado no **líquido da tuba**, que é uma combinação da secreção das células epiteliais da tuba e do transudato dos capilares logo abaixo do epitélio. Em alguns mamíferos, a exposição às secreções do oviduto é importante para a sobrevivência do ovócito e para a modificação da composição da zona pelúcida, mas o papel do líquido da tuba em humanos é menos clara.

O transporte do ovócito pela tuba geralmente leva 3 a 4 dias, se ocorrer ou não a fertilização (**Fig. 2.2**). O transporte do ovócito tipicamente ocorre em duas fases: transporte lento na ampola (aproximadamente 72 horas) e uma fase mais rápida (8 horas) durante a qual o ovócito ou o embrião passa através do istmo e entra no útero (**p. 51**). Por um mecanismo mal compreendido, possivelmente o edema local ou a reduzida atividade muscular, o ovócito é temporariamente impedido de entrar na parte do istmo da tuba, mas sob a influência da progesterona, a junção uterotubárica relaxa e possibilita a entrada do ovócito.

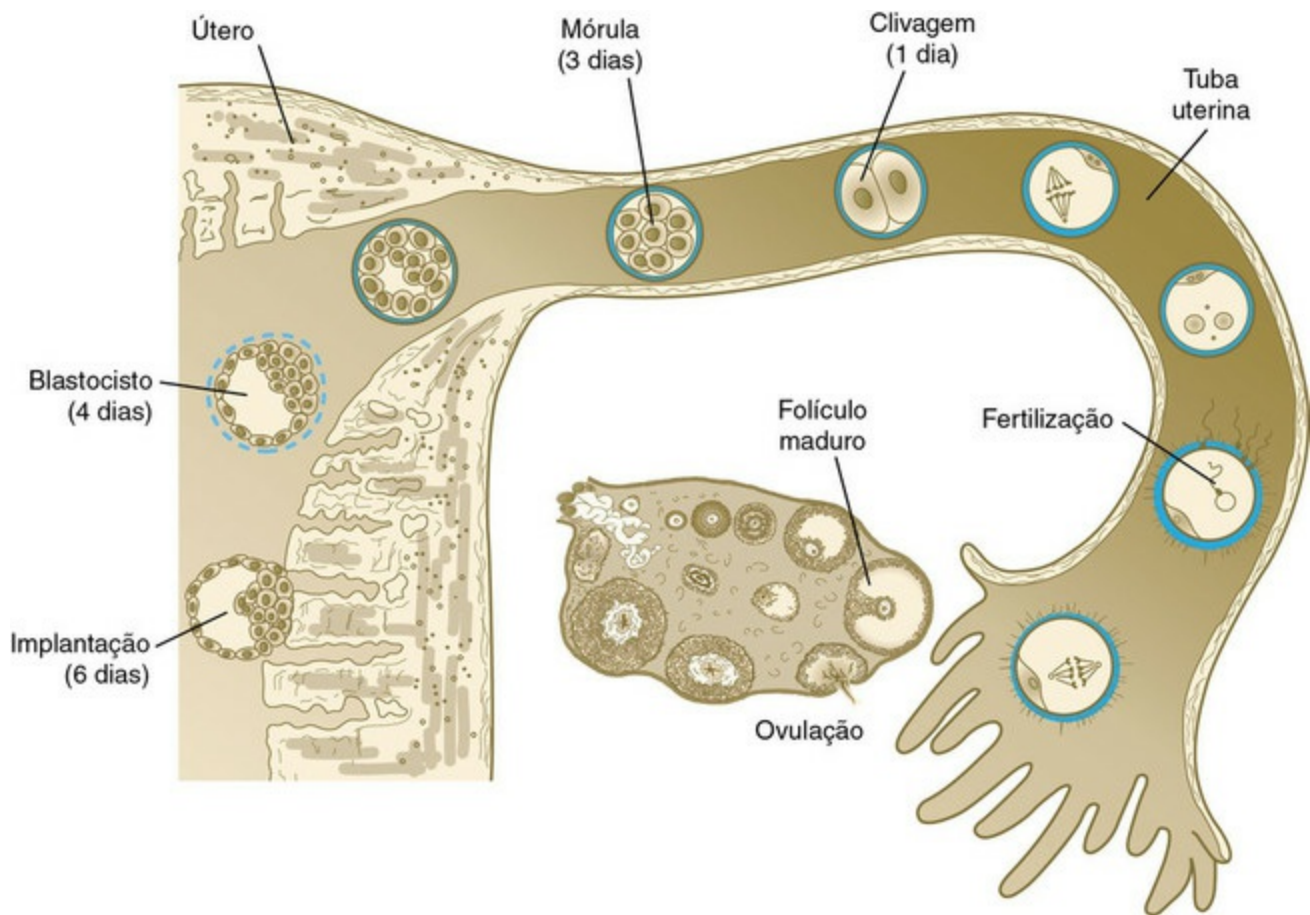


FIG. 2.2 Desenvolvimento folicular no ovário, ovulação, fertilização e transporte do embrião inicial pela tuba uterina e no útero.

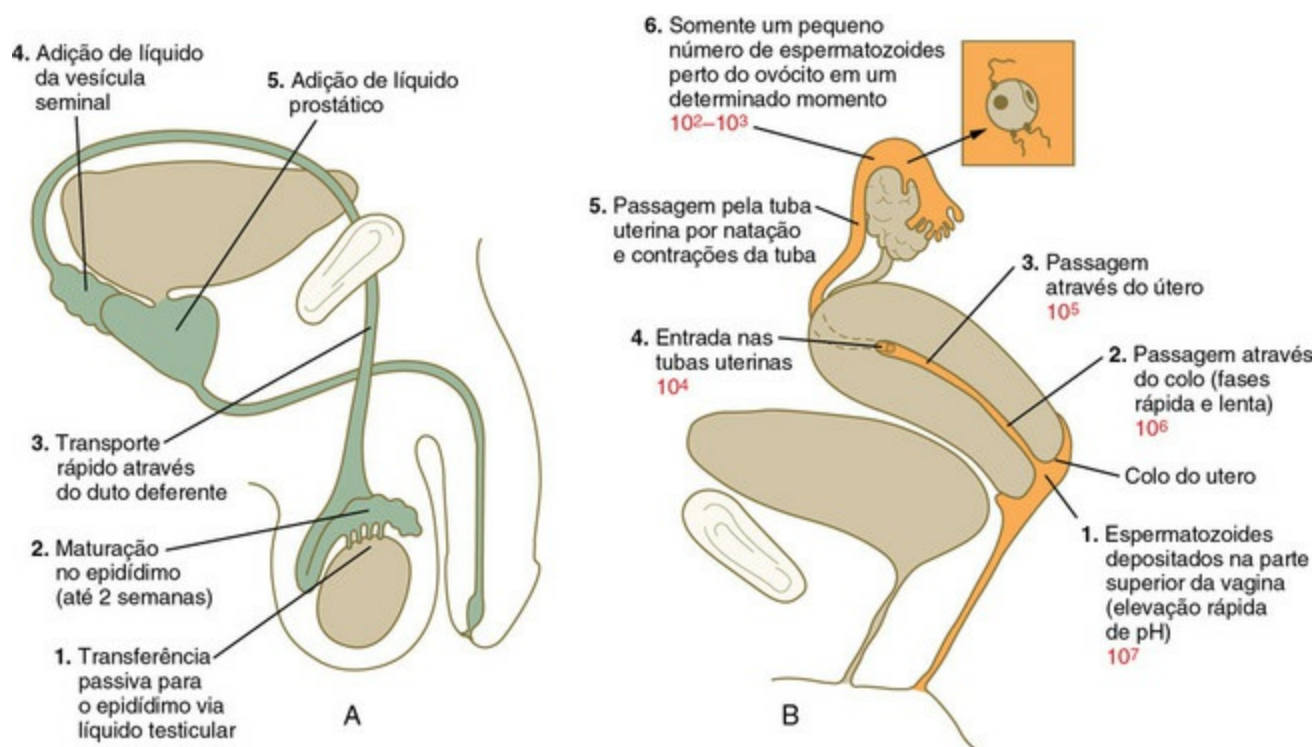
Por volta de 80 horas após a ovulação, o ovócito ovulado ou o embrião passa da tuba uterina para o útero. Se a fertilização não ocorre, o ovócito degenera e é fagocitado (A implantação do embrião é discutida no [Capítulo 3](#)).

Transporte dos Espermatozoides

O transporte dos espermatozoides ocorre em ambos os tratos reprodutivos, masculino e feminino. No trato reprodutivo masculino, o transporte dos espermatozoides está intimamente ligado à sua maturação estrutural e funcional, enquanto no trato reprodutivo feminino, é importante para os espermatozoides a passagem para a parte superior da tuba uterina, onde eles podem encontrar o ovócito ovulado.

Após a espermiogênese nos túbulos seminíferos, os espermatozoides são morfologicamente maduros, mas são imóveis e incapazes de fertilizar um óvulo ([Fig. 2.3](#)). Os espermatozoides são transportados passivamente, via líquido testicular, a partir dos túbulos seminíferos para a cabeça do epidídimo através da rede testicular e dos dutos eferentes. Eles são impulsionados pela pressão do líquido provocada nos túbulos seminíferos e são auxiliados pelas contrações do músculo liso e pelas correntes ciliares nos dutos eferentes. Os espermatozoides passam cerca de 12 dias no ducto epididimário altamente enovelado, que mede 6 m nos humanos, e durante esse tempo eles sofrem a maturação bioquímica. O período de maturação está associado às mudanças nas glicoproteínas da membrana plasmática da cabeça dos espermatozoides. No momento em que os espermatozoides alcançam a cauda do epidídimo, eles são capazes de fertilizar

um óvulo.



Na ejaculação, os espermatozoides passam rapidamente através do **duto deferente** e se misturam às secreções líquidas das **vesículas seminais** e da **próstata**. O líquido prostático é rico em ácido cítrico, fosfatase ácida, íons zinco e magnésio, enquanto o líquido da vesícula seminal é rico em frutose (a principal fonte de energia dos espermatozoides) e prostaglandinas. Os 2 mL a 6 mL de ejaculado (**sêmen** ou **líquido seminal**) tipicamente consistem em 40 a 250 milhões de espermatozoides misturados ao líquido alcalino das vesículas seminais (60% do total) e às secreções ácidas (pH 6,5) da próstata (30% do total). O pH do sêmen normal varia de 7,2 a 7,8. Apesar dos numerosos espermatozoides (>100 milhões) normalmente presentes no ejaculado, um número tão pequeno como 25 milhões de espermatozoides por ejaculado pode ser compatível com a fertilidade.

No trato reprodutivo feminino, o transporte dos espermatozoides começa na região superior da vagina e termina na ampola da tuba uterina, onde os espermatozoides fazem contato com o ovócito ovulado. Durante a cópula, o líquido seminal é normalmente depositado na parte superior da vagina (Fig. 2.3), onde sua composição e capacidade de tamponamento protegem imediatamente os espermatozoides do líquido ácido encontrado na área superior da vagina. O líquido vaginal ácido normalmente serve como função bactericida na proteção do canal cervical contra organismos patogênicos. Dentro de cerca de 10 segundos, o pH da parte superior da vagina aumenta de 4,3 para 7,2. O efeito de tamponamento dura apenas alguns minutos em humanos, mas proporciona tempo suficiente para os espermatozoides se aproximarem do colo do útero em um ambiente (pH 6,0 a 6,5) ideal para a motilidade dos espermatozoides.

As próximas barreiras que os espermatozoides devem superar são o canal cervical e o muco cervical que o bloqueia. As alterações na pressão intravaginal podem sugar os espermatozoides para o canal cervical, mas os movimentos de natação também parecem ser importantes para a maioria dos espermatozoides penetrarem o muco cervical.

A composição e a viscosidade do muco cervical variam consideravelmente ao longo do ciclo menstrual. Composto por **mucina cervical** (uma glicoproteína com uma alta composição de carboidratos) e componentes solúveis, o muco cervical não é facilmente penetrado. Entre os dias 9 e 16 do ciclo, entretanto, o seu conteúdo de água aumenta, e essa mudança facilita a passagem dos espermatozoides pelo colo do útero em torno do período da ovulação; tal muco é às vezes chamado de **muco E**. Após a ovulação, sob a influência da progesterona, a produção de muco cervical aquoso cessa, e um novo tipo de muco pegajoso, que possui um conteúdo de água muito menor, é produzido. Esse muco gestacional, às vezes chamado de **muco G**, é quase completamente resistente à penetração do espermatozoide. Um método altamente efetivo de planejamento familiar natural faz uso das propriedades do muco cervical.

Existem dois modos principais de transporte dos espermatozoides pelo colo. Um é a fase de transporte inicial rápido, pelo qual alguns espermatozoides podem alcançar as tubas uterinas dentro de 5 a 20 minutos da ejaculação. Tal transporte rápido depende mais dos movimentos musculares do trato reprodutivo feminino do que da motilidade dos próprios espermatozoides. Entretanto, esses primeiros espermatozoides a chegarem parecem não serem capazes de fertilizar um óvulo como aqueles que passam mais tempo no trato reprodutivo feminino. O segundo, a fase lenta do transporte dos espermatozoides, envolve a natação dos espermatozoides pelo muco cervical (viajando a uma taxa de 2 a 3 mm/hora), seu armazenamento nas criptas cervicais e a sua passagem final pelo canal cervical, 2 a 4 dias depois.

Pouco se sabe sobre a passagem dos espermatozoides pela cavidade uterina, mas a contração do músculo liso uterino, em vez da motilidade espermática, parece ser o principal mecanismo de transporte intrauterino. Nesse ponto, os espermatozoides entram em uma das tubas uterinas. De acordo com algumas estimativas mais recentes, somente algumas centenas de espermatozoides entram nas tubas uterinas, e a maioria entra na tuba que contém o ovócito ovulado.

Uma vez dentro da tuba uterina, os espermatozoides atingem o istmo, e se ligam ao epitélio por cerca de 24 horas. Durante esse tempo, eles são influenciados pelas secreções da tuba para sofrerem a reação de **capacitação**. Uma fase da capacitação é a remoção do **colesterol** da superfície dos espermatozoides. O colesterol é um componente do sêmen e atua para inibir a capacitação prematura. A próxima fase da capacitação consiste na remoção de muitas das glicoproteínas que foram depositadas na superfície dos espermatozoides durante a sua detenção no epidídimo. A capacitação é necessária para os espermatozoides serem capazes de fertilizar um óvulo (especificamente, se submeter à reação acrossômica; [p. 27](#)). Após a reação de capacitação, os espermatozoides passam por um período de hiperatividade e se separam do epitélio da tuba. A hiperativação ajuda os espermatozoides a se libertarem das ligações que os mantinham ligados ao epitélio da tuba. Ela também ajuda os espermatozoides na penetração do muco ístmico, bem como

da coroa radiada e da zona pelúcida, que envolvem o ovócito. Somente um pequeno número de espermatozoides é liberado neste momento. Isso pode reduzir as chances de polispermia (p.27).

Na sua liberação do istmo, os espermatozoides fazem o seu caminho ascendente na tuba por meio de uma combinação de movimentos musculares da tuba e alguns movimentos de natação. O transporte simultâneo de um ovócito para baixo e dos espermatozoides para cima da tuba é atualmente explicado com base nas contrações peristálticas dos músculos da tuba uterina. Essas contrações subdividem a tuba em compartimentos. Dentro de um determinado compartimento, os gametas são apanhados em movimentos agitados que, ao longo de 1 ou 2 dias, trazem o ovócito e os espermatozoides para estarem juntos. A fertilização do ovócito normalmente ocorre na porção ampular (terço superior) da tuba uterina. Estimativas sugerem que os espermatozoides mantêm sua função no trato reprodutivo feminino por cerca de 80 horas.

Após anos de debate sobre a possibilidade de os espermatozoides de mamíferos poderem ser guiados para o ovócito por meio de atrativos, pesquisas mais recentes sugerem que esse pode ser o caso. Espermatozoides de mamíferos foram encontrados apresentando receptores odorantes da mesma família dos receptores olfatórios no nariz, e eles podem responder comportamentalmente às substâncias químicas definidas como odorantes. Os espermatozoides humanos também respondem à progesterona derivada do cúmulus e ainda aos indefinidos quimioatrativos emanados do líquido folicular e das células do cúmulus. Os espermatozoides humanos também são conhecidos por responderem a um gradiente de temperatura, e estudos em coelhos mostraram que o local de armazenamento dos espermatozoides no oviduto é mais frio do que mais para cima da tuba onde a fertilização ocorre. Parece que somente os espermatozoides capacitados têm a capacidade de responder aos estímulos químicos ou térmicos. Como muitos dos espermatozoides que entram na tuba uterina não se tornam capacitados, esses espermatozoides são menos prováveis de encontrar o seu caminho para o ovócito.

Formação e Função do Corpo Lúteo de Ovulação e de Gravidez

Enquanto o ovócito ovulado está passando pelas tubas uterinas, o folículo rompido de onde ele saiu sofre uma série de mudanças marcantes que são fundamentais para a progressão dos eventos que levam e sustentam a gravidez (Fig. 1.8). Logo após a ovulação, a membrana basal que separa as células da granulosa da teca interna se rompe, tornando possível que os vasos sanguíneos da teca cresçam para a cavidade do folículo rompido. Simultaneamente, as células da granulosa passam por uma série de mudanças importantes na sua forma e função (**luteinização**). Dentro de 30 a 40 horas do pico de LH, essas células, agora chamadas de **células granulosas luteínicas**, começam a secretar quantidades crescentes de progesterona, juntamente com algum estrogênio. Esse padrão de secreção fornece a base hormonal para as alterações nos tecidos reprodutivos femininos durante a última metade do ciclo menstrual. Durante esse período, o folículo

continua aumentando. Por causa de sua cor amarela, ele é conhecido como **corpo lúteo**. As células granulosas luteínicas são terminalmente diferenciadas. Elas pararam de se dividir, mas continuam a secretar progesterona durante 10 dias.

Na ausência da fertilização e de um estímulo hormonal fornecido pelo embrião inicial, o corpo lúteo começa a se deteriorar (**luteólise**) no final do ciclo menstrual. A luteólise parece envolver a pré-programação das células lúteas para a **apoptose** (morte celular) e os **fatores luteolíticos uterinos**, como a **prostaglandina F₂**. A regressão do corpo lúteo e a consequente redução na produção de progesterona provocam a retirada hormonal que resulta nas mudanças degenerativas do tecido endometrial durante os últimos dias do ciclo menstrual.

Durante a regressão do corpo lúteo, as células granulosas luteínicas degeneram e são substituídas com tecido cicatricial colagenoso. Por causa da sua cor branca, o antigo corpo lúteo passa a ser conhecido como **corpo albicans** (“corpo branco”).

Se ocorrer a fertilização, a produção do hormônio proteico **gonadotrofina coriônica** pelos futuros tecidos placentários mantém o corpo lúteo em uma condição funcional e causa um aumento em seu tamanho e na produção hormonal. Como as células granulosas luteínicas são incapazes de se dividirem e cessam a produção de progesterona após 10 dias, o grande **corpo lúteo de gravidez** é composto principalmente por células luteínicas da teca. O corpo lúteo de gravidez permanece funcional durante os primeiros meses da gravidez. Após o segundo mês, a placenta produz estrogênios e progesterona suficientes para manter a gravidez por conta própria. Nesse ponto, os ovários podem ser removidos, e a gravidez continuaria.

Fertilização

A fertilização é uma série de processos, em vez de um único evento. Visto de um sentido mais amplo, esses processos iniciam quando os espermatozoides começam a penetrar a corona radiata que reveste o ovócito e termina com o entrelaçamento dos cromossomos maternos e paternos após o espermatozoide entrar no ovócito.

Penetração da Corona Radiata

Quando os espermatozoides encontram primeiro o ovócito ovulado na parte de ampola da tuba uterina, eles são confrontados pela corona radiata e alguns remanescentes do cúmulus oophorus, que representam a camada externa do complexo do ovócito (**Fig. 2.4**). A corona radiata é uma camada altamente celular, com uma matriz intercelular formada por proteínas e uma alta concentração de carboidratos, especialmente ácido hialurônico. Acredita-se que a hialuronidase que emana da cabeça do espermatozoide tenha um papel importante na penetração da corona radiata, mas os movimentos ativos de natação dos espermatozoides também são importantes.

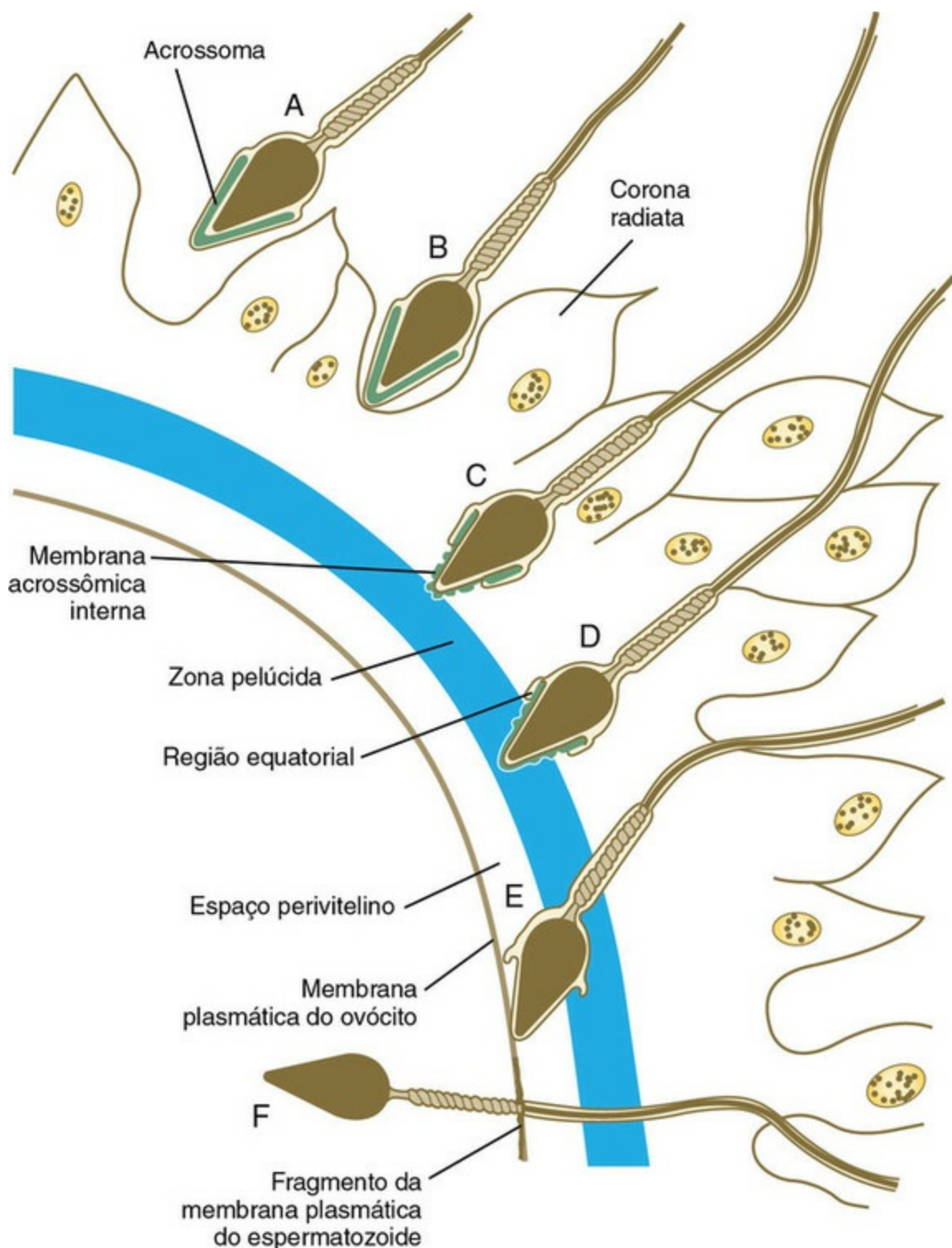


FIG. 2.4 A sequência de eventos na penetração dos revestimentos e da membrana plasmática do ovócito. **A e B**, Penetração da corona radiata. **C e D** Adesão à zona pelúcida, a reação acrossômica e a penetração da zona. **E e F**, Ligação à membrana plasmática e entrada no ovócito.

Adesão e Penetração da Zona Pelúcida

A **zona pelúcida**, que é de 13 μm de espessura em humanos, consiste principalmente em quatro glicoproteínas — ZP_1 a ZP_4 . As ZP_2 e ZP_3 se combinam para formar unidades básicas que polimerizam em filamentos longos. Esses filamentos são periodicamente ligados por pontes cruzadas de moléculas de ZP_1 e ZP_4 (Fig. 2.5). Estima-se que a zona pelúcida de um óvulo de rato contém mais de 1 bilhão de cópias da proteína ZP_3 .

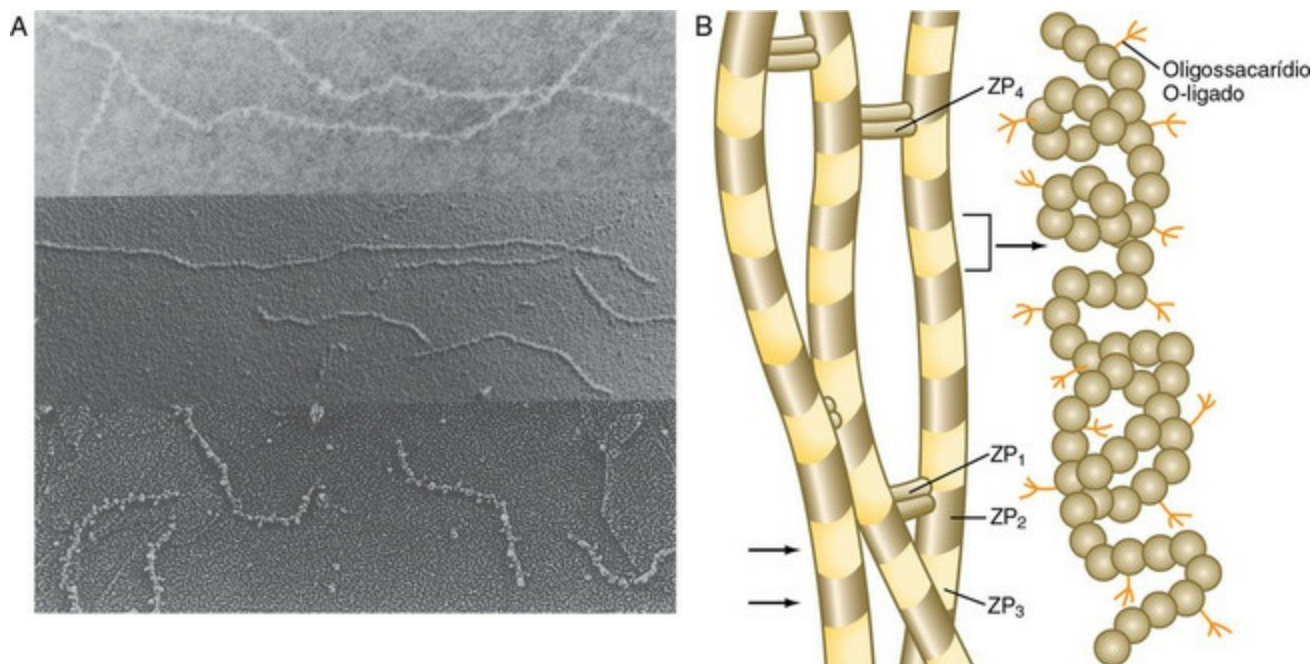


FIG. 2.5 **A**, Componentes filamentosos da zona pelúcida de mamífero (camundongo). **B**, Organização molecular dos filamentos na zona pelúcida (ZP). *Extrema direita*, Estrutura da glicoproteína ZP₃. (De Wassarman PM: Sci Am 259(6):82, 1988.)

Após ter penetrado a corona radiata, os espermatozoides se ligam firmemente à zona pelúcida por meio da membrana plasmática da cabeça do espermatozoide (Fig. 2.4). Os espermatozoides se ligam especificamente a uma molécula de ácido siálico, que é a parte terminal de uma sequência de quatro açúcares na extremidade de oligossacarídios O-ligado que estão aderidos ao eixo polipeptídico da molécula ZP₃. As moléculas na superfície da cabeça dos espermatozoides são locais de ligação específica para os receptores ZP₃ dos espermatozoides na zona pelúcida. Mais de 24 moléculas foram propostas, mas a identidade das moléculas ligadoras da zona permanece desconhecida. Diferenças moleculares interespecíes nas regiões ligadoras dos espermatozoides da molécula de ZP₃ podem servir como base para a incapacidade dos espermatozoides de uma espécie fertilizar um óvulo de outra espécie. Em mamíferos, há menor variação de espécies na composição da ZP₃; isso pode explicar porque a penetração da zona pelúcida pelos espermatozoides de espécies de mamíferos intimamente relacionados é, às vezes, possível, enquanto isso é raro entre outros animais.

Na ligação à zona pelúcida, os espermatozoides de mamíferos sofrem a **reação acrossômica**. A essência da reação acrossômica é a fusão de partes da membrana acrossômica externa com a membrana plasmática sobrejacente e eliminação das partes fundidas sob a forma de pequenas vesículas. Isso resulta na liberação da multiplicidade de enzimas que estão armazenadas no acrossoma (**Quadro 2.1**).

Quadro 2.1 Algumas das Principais Enzimas Acrossômicas de Mamíferos

Proteinase ácida
Acrosina

Arilaminidase
Arilsulfatase
Colagenase
Esterase
 β -galactosidase
 β -glucuronidase
Hialuronidase
Neuraminidase
Fosfolipase C
Proacrosina

A reação acrossômica em mamíferos é estimulada pela molécula ZP_3 que atua por meio das proteínas G na membrana plasmática da cabeça dos espermatozoides. Em contraste à função do receptor de espermatozoides da ZP_3 , um grande segmento da cadeia polipeptídica da molécula de ZP_3 deve estar presente para induzir a reação acrossômica. Um evento inicial da reação acrossômica é um influxo maciço de cálcio (Ca^{++}) pela membrana plasmática da cabeça do espermatozoide. Esse processo, acompanhado por um influxo de sódio (Na^+) e um efluxo de hidrogênio (H^+), aumenta o pH intracelular. A fusão da membrana acrossômica externa com a membrana plasmática sobrejacente logo acontece. Como as vesículas das membranas fundidas são perdidas, o conteúdo enzimático do acrossoma é liberado e pode auxiliar os espermatozoides a atravessarem a zona pelúcida.

Após a reação acrossômica, a membrana acrossômica interna forma a superfície externa que reveste a maior parte da cabeça do espermatozoide (Fig. 2.4D). Em direção à base da cabeça do espermatozoide (na região equatorial), a membrana acrossômica interna se funde ao restante da **membrana plasmática pós-acrossômica** para manter a continuidade da membrana ao redor da cabeça do espermatozoide.

Somente após concluir a reação acrossômica, os espermatozoides podem começar a penetrar a zona pelúcida com êxito. A penetração da zona é acompanhada por uma combinação de propulsão mecânica pelos movimentos da cauda dos espermatozoides e a digestão de uma via pela ação das enzimas acrossômicas. A enzima mais importante é a **acrosina**, uma serina proteinase que é ligada à membrana acrossômica interna. Quando o espermatozoide faz o seu caminho pela zona e entra no **espaço perivitelino** (o espaço entre a membrana plasmática do óvulo e a zona pelúcida), ele pode fazer contato direto com a membrana plasmática do ovócito.

Ligação e Fusão dos Espermatozoides e do Ovócito

Depois de um breve período de passagem no espaço perivitelino, o espermatozoide faz contato com o ovócito. Em duas etapas distintas, o espermatozoide primeiro se liga e em seguida se funde com a membrana plasmática do ovócito. A ligação entre o espermatozoide e o ovócito ocorre quando a região equatorial da cabeça do

espermatozoide entra em contato com as microvilosidades ao redor do ovócito. As moléculas da membrana plasmática da cabeça do espermatozoide, principalmente as proteínas dos espermatozoides chamadas **fertilinas** e **ciritestina**, que se ligam às moléculas de α_6 **integrina** e da **proteína CD9** na superfície do ovócito. A reação acrossômica provoca uma mudança nas propriedades da membrana do espermatozoide porque, se a reação acrossômica não ocorreu, o espermatozoide é incapaz de se fundir com o ovócito. A fusão real entre o espermatozoide e o ovócito, mediada pela integrina na membrana do ovócito, torna suas membranas plasmáticas em continuidade.

Após a fusão inicial, os conteúdos do espermatozoide (a cabeça, a peça intermediária e geralmente a cauda) mergulham no ovócito (**Fig. 2.6**), como membrana plasmática do espermatozoide, que é antigenicamente diferente da do ovócito, torna-se incorporada à membrana plasmática do ovócito e permanece reconhecível, pelo menos até o início da clivagem. Embora as mitocôndrias localizadas no colo do espermatozoide entrem no ovócito, elas não contribuem para o complemento mitocondrial funcional do zigoto. Em humanos, o espermatozoide contribui com o centríolo, que é necessário para a clivagem da célula.

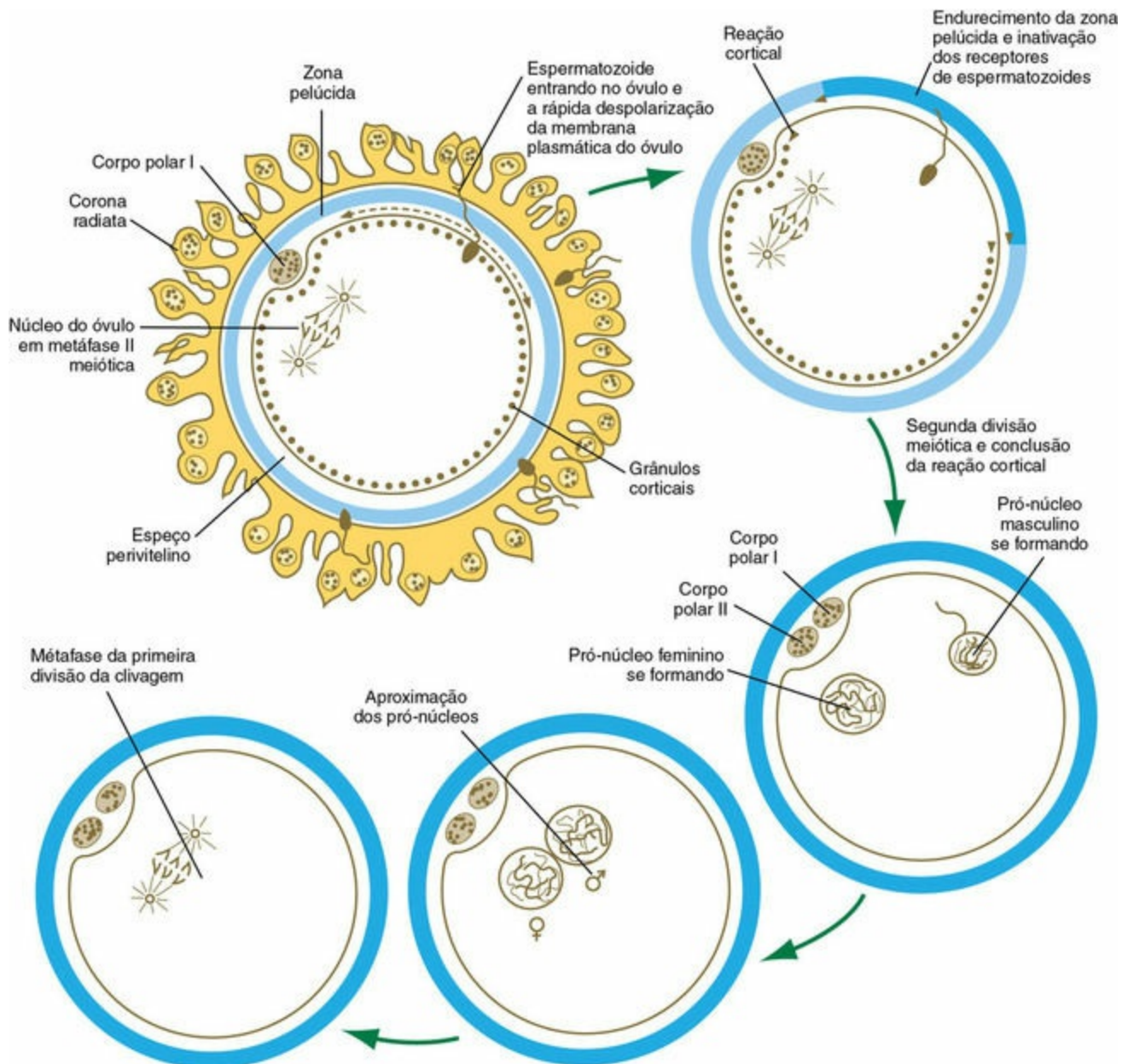


FIG. 2.6 Resumo dos principais eventos envolvidos na fertilização.

Prevenção da Polispermia

Quando um espermatozoide se funde a um ovócito, a entrada de outros espermatozoides no ovócito (**polispermia**) deve ser impedida, ou o desenvolvimento anormal é o provável resultado. Dois bloqueios à polispermia, rápido e lento, tipicamente estão presentes na fertilização dos vertebrados.

O **bloqueio rápido à polispermia**, que tem sido bem estudado em ouriços-do-mar, consiste em uma rápida despolarização elétrica da membrana plasmática do ovócito. O potencial de repouso da membrana do ovócito altera de -70 para $+10$ mV dentro de 2 a 3 segundos após a fusão do espermatozoide com o ovócito. Essa mudança no potencial da membrana impede os outros espermatozoides de aderirem à membrana plasmática do ovócito. O bloqueio rápido em mamíferos é de curta duração, durando apenas alguns minutos, e pode não estar tão fortemente baseado na despolarização da membrana como ocorre em ouriços-do-mar. Esse tempo é suficiente para o ovócito montar um bloqueio

lento permanente. A natureza exata do bloqueio rápido em ovócito de humanos ainda não é bem definida.

Logo após a entrada do espermatozoide, sucessivas ondas de Ca^{++} passam pelo citoplasma do ovócito. O primeiro conjunto de ondas, espalhando-se do local de fusão entre espermatozoide e ovócito, está envolvido na estimulação da conclusão da segunda divisão meiótica do ovócito. As ondas posteriores de Ca^{++} iniciam o recrutamento de RNAs maternos no ovócito e atuam nos grânulos corticais à medida que passam por eles. A exposição ao Ca^{++} provoca a fusão dos grânulos corticais com a membrana plasmática e a liberação do seu conteúdo (enzimas hidrolíticas e polissacarídios) no espaço perivitelino. Os polissacarídios liberados no espaço perivitelino tornam-se hidratados e dilatam, causando o aumento da zona pelúcida na superfície do ovócito.

Os produtos de secreção dos grânulos corticais se difundem nos poros da zona pelúcida e hidrolisam as moléculas dos receptores de espermatozoides (ZP_3 nos ratos) na zona. Essa reação, chamada de **reação zonal**, essencialmente elimina a capacidade dos espermatozoides aderirem e penetrarem na zona. A reação zonal foi observada em ovócitos humanos que foram submetidos à fertilização *in vitro*. Além das mudanças na zona pelúcida, alterações nas moléculas dos receptores de espermatozoides na membrana plasmática do ovócito humano provocam, no próprio ovócito, que ele se torne refratário à penetração por outros espermatozoides.

Ativação Metabólica do Ovócito

A entrada do espermatozoide no ovócito inicia várias alterações significativas no interior deste, incluindo os bloqueios rápido e lento à polispermia mencionados anteriormente. Na realidade, o espermatozoide introduz no ovócito um fator solúvel (atualmente acredita-se ser uma fosfolipase [fosfolipase C zeta]), que estimula uma via que leva à liberação de pulsos de Ca^{++} no interior do citoplasma do ovócito. Além de iniciar o bloqueio à polispermia, o Ca^{++} liberado estimula uma intensificação rápida da respiração e do metabolismo do ovócito por meio de uma troca de Na^+ extracelular por H^+ intracelular. Essa troca resulta em um aumento no pH intracelular e um aumento no metabolismo oxidativo.

Descondensação do Núcleo do Espermatozoide

Em um espermatozoide maduro, a cromatina nuclear é muito bem comprimida, em grande parte pelas ligações cruzadas de — SS — (dissulfeto) que ocorrem entre as moléculas de protamina complexadas ao DNA durante a espermatogênese. Pouco depois que a cabeça do espermatozoide entra no citoplasma do ovócito, a permeabilidade da sua membrana nuclear começa a aumentar, possibilitando que fatores citoplasmáticos do interior do ovócito afetem o conteúdo nuclear do espermatozoide. Após as ligações cruzadas de — SS — das protaminas serem reduzidas a grupos sulfidríla (— SH) pela glutatona reduzida no ooplasma, as protaminas são rapidamente perdidas da cromatina do espermatozoide, e a cromatina começa a se espalhar no interior do núcleo (agora

chamado de **pró-núcleo**) à medida que ela se movimenta para mais perto do material nuclear do óvulo.

O remodelamento da cabeça do espermatozoide leva cerca de 6 a 8 horas. Após um período curto, durante o qual os cromossomos masculinos estão descobertos, as histonas começam a se associar aos cromossomos. Durante o período de formação do pró-núcleo, o material genético do pró-núcleo masculino torna-se desmetilado, enquanto a metilação no genoma feminino é mantida.

Conclusão da Meiose e o Desenvolvimento dos Pró-núcleos no Óvulo

Após a penetração do ovócito pelo espermatozoide, o núcleo do ovócito, que estava parado na metáfase da segunda divisão meiótica, completa a última divisão e libera um **segundo corpo polar** no espaço perivitelino (Fig. 2.6).

O núcleo do ovócito se movimenta em direção ao córtex, como resultado da ação das moléculas de miosina atuando em uma rede de filamentos de actina que conecta um polo do fuso mitótico ao córtex. A contração resultante atrai todo o aparelho mitótico em direção à superfície da célula (Fig. 2.7). Isso determina a localização na qual o primeiro e o segundo corpos polares são expulsos.

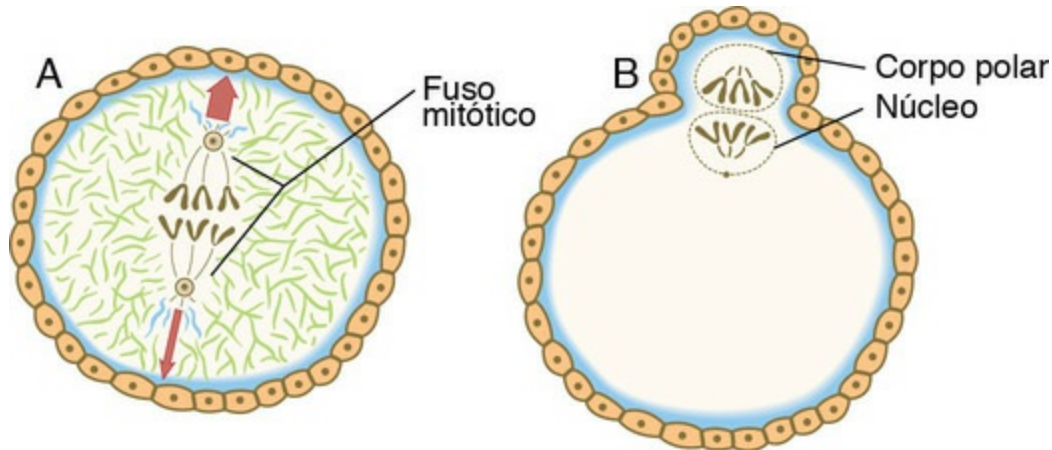


FIG. 2.7 Representação esquemática mostrando como o núcleo em divisão do ovócito torna-se translocado para o córtex do ovócito e como se determina onde o corpo polar se forma. **A**, O fuso mitótico está situado no interior de uma malha de filamentos de actina citoplasmáticos (verde). Alimentado por moléculas de miosina (azul), as contrações do complexo actina-miosina puxam ambas as extremidades do fuso mitótico (seta vermelha). Na extremidade do fuso mais próxima à superfície celular, a intensidade de atração é maior (seta vermelha espessa), e todo o aparelho do fuso se movimenta em direção à superfície. **B**, Conforme o processo mitótico se aproxima da conclusão, um núcleo irmão brota do ovócito como um corpo polar. O núcleo que permanece no ovócito então se divide novamente após a fertilização e produz um segundo corpo polar na mesma localização do primeiro, porque o núcleo do ovócito já está próximo ao córtex naquela área. (Baseado em Schuh M, Ellenberg J: Curr Biol 18:1986-1992, 2008.)

Uma membrana pró-nuclear, derivada amplamente do retículo endoplasmático do óvulo, se forma ao redor do material cromossômico feminino. Os fatores citoplasmáticos parecem controlar o crescimento dos pró-núcleos feminino e masculino. Os pró-núcleos

aparecem 6 a 8 horas após a penetração do espermatozoide, e persistem por cerca de 10 a 12 horas. A replicação do DNA ocorre nos pró-núcleos haploides em desenvolvimento, e cada cromossomo forma duas cromátides conforme os pró-núcleos se aproximam um do outro. Quando os pró-núcleos masculino e feminino entram em contato, suas membranas se rompem e os cromossomos se misturam. Os cromossomos maternos e paternos rapidamente tornam-se organizados ao redor do fuso mitótico, derivado do centríolo do espermatozoide, na preparação para uma divisão mitótica normal. Neste ponto, o processo de fertilização pode ser dito como completo, e o óvulo fertilizado é chamado de **zigoto**.

O que é Realizado pela Fertilização?

O processo de fertilização une muitas pontas biológicas soltas, como se segue:

1. Estimula o ovócito a completar a segunda divisão meiótica.
2. Restaura no zigoto o número diploide normal de cromossomos (46 em humanos).
3. O sexo genético do futuro embrião é determinado pelo complemento cromossômico do espermatozoide. (Se o espermatozoide contém 22 autossomas e um cromossomo X, o embrião é geneticamente feminino, e se ele contém 22 autossomas e um cromossomo Y, o embrião é masculino. Para mais detalhes, consulte o [Capítulo 16](#).)
4. Por meio da mistura dos cromossomos maternos e paternos, o zigoto é um produto geneticamente único do rearranjo cromossômico, que é importante para a variabilidade de quaisquer espécies.
5. O processo de fertilização provoca a ativação metabólica do zigoto, que é necessária para que ocorra a clivagem e o subsequente desenvolvimento embrionário.

Caso Clínico

Uma mulher de 33 anos de idade que teve o seu útero removido cirurgicamente quer desesperadamente o seu próprio filho. Ela é capaz de produzir ovócitos porque os seus ovários permanecem funcionais. Ela e o seu marido querem tentar uma fertilização *in vitro* e uma transferência de embrião. Eles encontraram uma mulher que, por \$20.000, está disposta a permitir que o embrião do casal seja transferido para o seu útero e a servir como uma mãe de aluguel durante a gravidez. A indução da superovulação é bem-sucedida, e os médicos são capazes de fertilizar oito ovócitos *in vitro*. Três embriões são implantados na mãe de aluguel. Os embriões restantes são congelados para possível uso no futuro. A transferência do embrião foi bem-sucedida, e a mãe de aluguel torna-se grávida de gêmeos. Os gêmeos nascem, mas a mãe de aluguel sente que tem uma ligação tão grande com eles, que ela deve ter o direito de criá-los. Os pais genéticos, extremamente ricos, levam o caso ao tribunal, mas antes do caso chegar ao julgamento ambos morrem em um acidente de avião. A mãe de aluguel afirma agora que ela deve receber a grande herança em nome de seus gêmeos, mas a irmã do pai, igualmente consciente das implicações financeiras, afirma que ela deve cuidar dos gêmeos. A questão do que fazer com os cinco embriões restantes congelados também vem à tona.

Este caso é fictício, mas todos esses elementos têm ocorrido isoladamente. Como você

lida com as seguintes questões legais e éticas?

1. A quem devem ser atribuídos os gêmeos?
2. O que deve ser feito com o restante dos embriões congelados?

Resumo

A ovulação é estimulada por um pico de LH e FSH no sangue. A expulsão do ovócito a partir do folículo graafiano envolve edema local, isquemia e quebra de colágeno, com uma possível contribuição da pressão do líquido e da atividade do músculo liso no rompimento da parede folicular.

O ovócito ovulado é varrido para a tuba uterina e transportado através dela pela ação ciliar e pelas contrações do músculo liso enquanto espera a fertilização por um espermatozoide.

O transporte dos espermatozoides no trato reprodutivo masculino envolve uma saída lenta dos túbulos seminíferos, maturação no epidídimo e rápida expulsão na ejaculação, onde os espermatozoides se juntam às secreções da próstata e das vesículas seminais para formar o sêmen.

No trato reprodutivo feminino, o transporte dos espermatozoides envolve a entrada no canal cervical da vagina, passagem pelo muco cervical e transporte através do útero e nas tubas uterinas, onde ocorre a capacitação. O encontro do ovócito e do espermatozoide tipicamente ocorre no terço superior da tuba uterina.

O processo de fertilização consiste em vários eventos sequenciais:

1. Penetração da corona radiata
2. Adesão à zona pelúcida
3. Reação acrossômica e penetração da zona pelúcida
4. Ligação e fusão do espermatozoide e do ovócito
5. Prevenção da polispermia
6. Ativação metabólica do ovócito
7. Descondensação do núcleo do espermatozoide
8. Conclusão da meiose no ovócito
9. Desenvolvimento e fusão dos pró-núcleos masculino e feminino

A adesão do espermatozoide à zona pelúcida é mediada pela proteína ZP_3 , que também estimula a reação acrossômica.

A reação acrossômica envolve a fusão da membrana acrossômica externa à membrana plasmática do espermatozoide e a fragmentação das membranas fundidas, assim levando à liberação das enzimas acrossômicas. Uma das enzimas acrossômicas, a acrosina, é uma serina proteinase, que digere os componentes da zona pelúcida e auxilia a penetração dos espermatozoides natatórios através da zona.

Após a fusão do espermatozoide à membrana do ovócito, uma rápida despolarização elétrica produz o primeiro bloqueio à polispermia no ovócito. Isso é seguido por uma onda de Ca^{++} que provoca nos grânulos corticais a liberação do seu conteúdo no espaço perivitelino e por último inativa os receptores de espermatozoides na zona pelúcida.

A penetração do espermatozoide estimula uma rápida intensificação da respiração e do metabolismo do ovócito.

No interior do ovócito, o material nuclear do espermatozoide descondensa e forma o

pró-núcleo masculino. Ao mesmo tempo, o ovócito completa a segunda divisão meiótica, e o material nuclear remanescente torna-se envolvido por uma membrana, para formar o pró-núcleo feminino.

Após a replicação do DNA, os pró-núcleos masculino e feminino se juntam, e os seus cromossomos tornam-se organizados para uma divisão mitótica. A fertilização é concluída, e o óvulo fertilizado é corretamente chamado de *zigoto*.

O tratamento de infertilidade através da fertilização *in vitro* e da transferência de embrião é um processo de múltiplos estágios que envolvem a estimulação da produção de gametas por fármacos como citrato de clomifeno, obtenção de óvulos por meio de técnicas de laparoscopia na mulher, armazenamento dos gametas por congelamento, realização da fertilização *in vitro* e da cultura dos embriões, preservação do embrião, e a transferência do embrião para a mulher ([Correlação Clínica 2.1](#)).

Correlação clínica 2.1 Tratamento de Infertilidade por Fertilização *In Vitro* e Transferência de Embrião

Certos tipos de infertilidades provocadas por número ou mobilidade inadequados de espermatozoides ou pela obstrução das tubas uterinas são atualmente tratáveis por fertilização de um ovócito *in vitro* e pela transferência de um embrião em clivagem para o trato reprodutivo da mulher. A aplicação sequencial de várias técnicas que foram inicialmente desenvolvidas para a reprodução assistida de animais domésticos, como vacas e ovelhas, é necessária. As técnicas relevantes são: (1) estimulação da produção de gametas, (2) obtenção dos gametas masculinos e femininos, (3) armazenamento dos gametas, (4) fertilização dos óvulos, (5) cultura dos embriões em clivagem *in vitro*, (6) preservação dos embriões, e (7) introdução dos embriões no útero ([Fig. 2.8](#)).

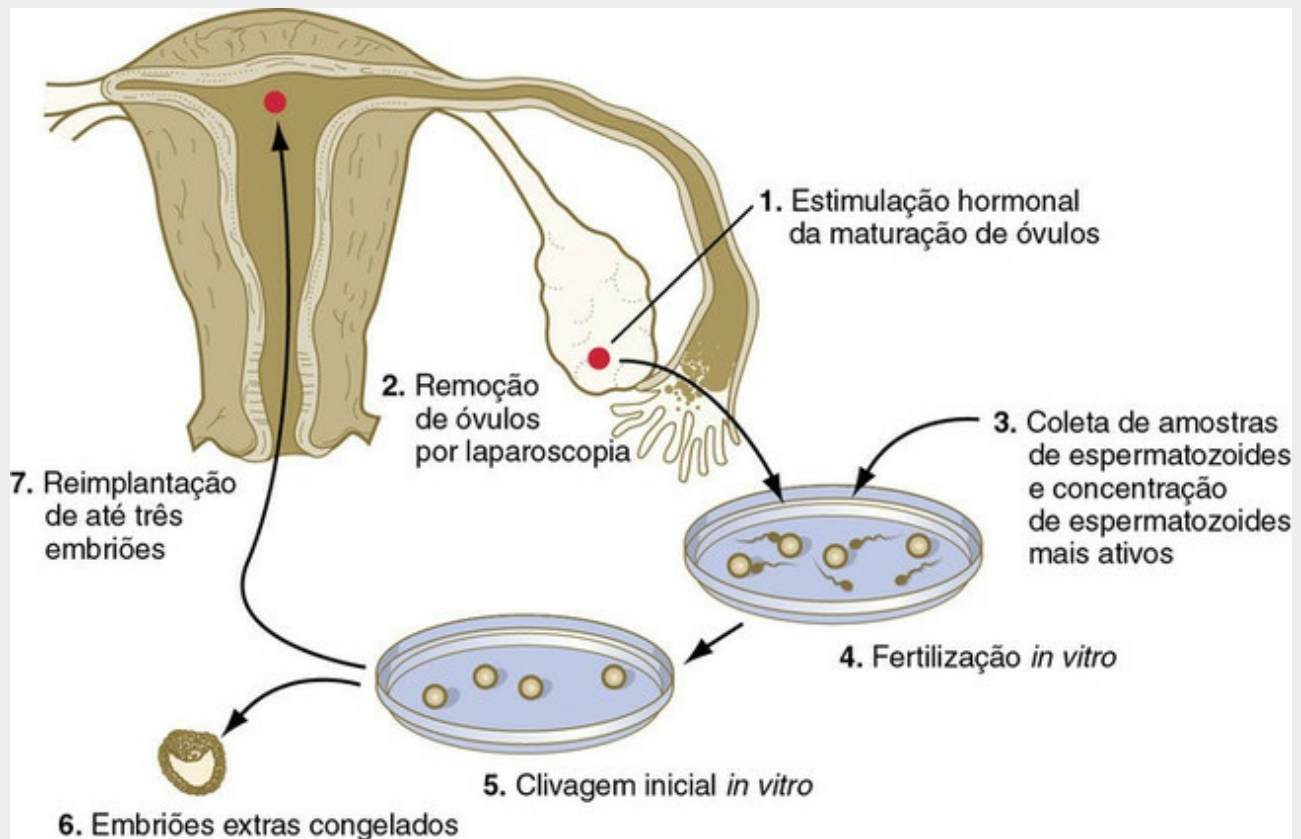


FIG. 2.8 Representação esquemática de um procedimento típico de fertilização *in vitro* e de transferência de embrião em humanos.

Estimulação da Produção de Gametas

A ovulação é estimulada pela alteração das relações hormonais. Para as mulheres que são **anovulatórias** (não ovulam), essa técnica sozinha pode ser suficiente para possibilitar a concepção.

Vários métodos têm sido usados para estimular a produção de gametas. Os métodos mais antigos empregavam **citrato de clomifeno**, um antiestrógeno não esteroide que suprime a retroalimentação negativa normal pelos estrogênios na produção de gonadotrofina pela hipófise (Fig. 1.15). Esse método foi amplamente substituído pela administração de várias combinações de preparações de gonadotrofina recombinante (FSH ou LH, ou ambos), às vezes em combinação com agonistas do hormônio liberador de gonadotrofina. Esses tratamentos resultam em ovulação múltipla, um resultado desejado para a fertilização artificial porque a fertilização de mais de um óvulo ao mesmo tempo é mais eficiente. Às vezes as mulheres que usam esses métodos para a indução da ovulação produzem vários filhos, e muitos nascimentos de quintuplos a séptuplos são registrados. Outros métodos de indução da ovulação são a aplicação de **gonadotrofinas menopáusicas humanas** ou a administração pulsátil de hormônio liberador de gonadotrofina. Essas técnicas são mais caras do que a administração de clomifeno.

Obtenção dos Gametas

Para a inseminação artificial *in vitro* ou para a fertilização artificial *in vitro*, os espermatozoides são tipicamente coletados por masturbação. A coleta dos óvulos

necessita de assistência tecnológica. O monitoramento contínuo do curso da ovulação induzida é acompanhado pela aplicação de técnicas de imagem, especialmente a ultrassonografia diagnóstica.

A recuperação real dos ovócitos envolve a sua aspiração dos folículos maduros. Embora inicialmente acompanhado por **laparoscopia** (observação direta pela inserção de um laparoscópio por uma pequena incisão na parede abdominal da mulher), a visualização atualmente é feita com o auxílio de ultrassom. Uma agulha de aspiração é inserida em cada folículo maduro, e o óvulo é gentilmente sugado na agulha e colocado em meio de cultura na preparação para a fertilização *in vitro*.

Armazenamento dos Gametas

Embora os óvulos e os espermatozoides sejam geralmente colocados juntos, pouco depois de serem obtidos, em algumas circunstâncias os gametas (especialmente os espermatozoides) são armazenados por vários períodos antes do uso. Trazendo preparações glicerinadas de espermatozoides até a temperatura do nitrogênio líquido, os espermatozoides podem ser mantidos por anos sem perder a sua capacidade normal de fertilização. O congelamento dos óvulos é possível, mas muito mais problemático.

Fertilização *in Vitro* e Cultura do Embrião

Três ingredientes para a fertilização *in vitro* bem-sucedida são os seguintes: (1) óvulos maduros; (2) espermatozoides ativos, normais; e (3) um ambiente de cultura apropriado. Ter ovócitos que são adequadamente maduros é um dos fatores mais importantes na obtenção da fertilização *in vitro* bem-sucedida. Os óvulos aspirados de uma mulher estão, às vezes, em estágios diferentes de maturidade. Óvulos imaturos são cultivados por um tempo curto para se tornarem mais fertilizáveis. Os óvulos aspirados são revestidos pela zona pelúcida, corona radiata e uma quantidade variável de tecido do cúmulus oophorus.

Os espermatozoides frescos ou congelados são preparados pela separação, o máximo possível, do líquido seminal. O líquido seminal reduz a sua capacidade de fertilização, parcialmente porque ele contém fatores de descapacitação. Após a capacitação, que em humanos pode ser realizada pela exposição dos espermatozoides a certas soluções iônicas, um número definido de espermatozoides é adicionado a uma cultura em uma concentração de 10.000 a 500.000/mL. As taxas de fertilização *in vitro* variam de um centro para outro, mas 75% representa uma média realista.

Em casos de infertilidade provocada por **oligospermia** (pouquíssimos espermatozoides) ou porcentagem extremamente alta de espermatozoides anormais, múltiplos ejaculados podem ser obtidos durante um período prolongado. Esses são congelados e reunidos para obter o número adequado de espermatozoides viáveis. Em determinados casos, alguns espermatozoides são microinjetados no **espaço perivitelino** no interior da zona pelúcida. Embora esse procedimento possa compensar números muito pequenos de espermatozoides viáveis, ele introduz o risco de polispermia porque a função normal de barreira da zona pelúcida é ultrapassada. Uma variante mais recente de fertilização *in vitro* é a injeção direta de um espermatozoide em um ovócito (**Fig. 2.9**).

Essa técnica foi usada em casos de insuficiência grave de espermatozoides.



FIG. 2.9 Microinjeção de um espermatozoide em um ovócito humano.

A micropipeta contendo o espermatozoide é inserida no ovócito a partir do lado direito. (De Veeck LL: Atlas of the human oocyte and early conceptus, vol 2, Baltimore, 1991, Williams & Wilkins.)

O sucesso inicial da fertilização *in vitro* é determinado no dia seguinte pelo exame do ovo. Se dois pró-núcleos são evidentes ([Fig. 2.10](#)), a fertilização é assumida como tendo ocorrido.

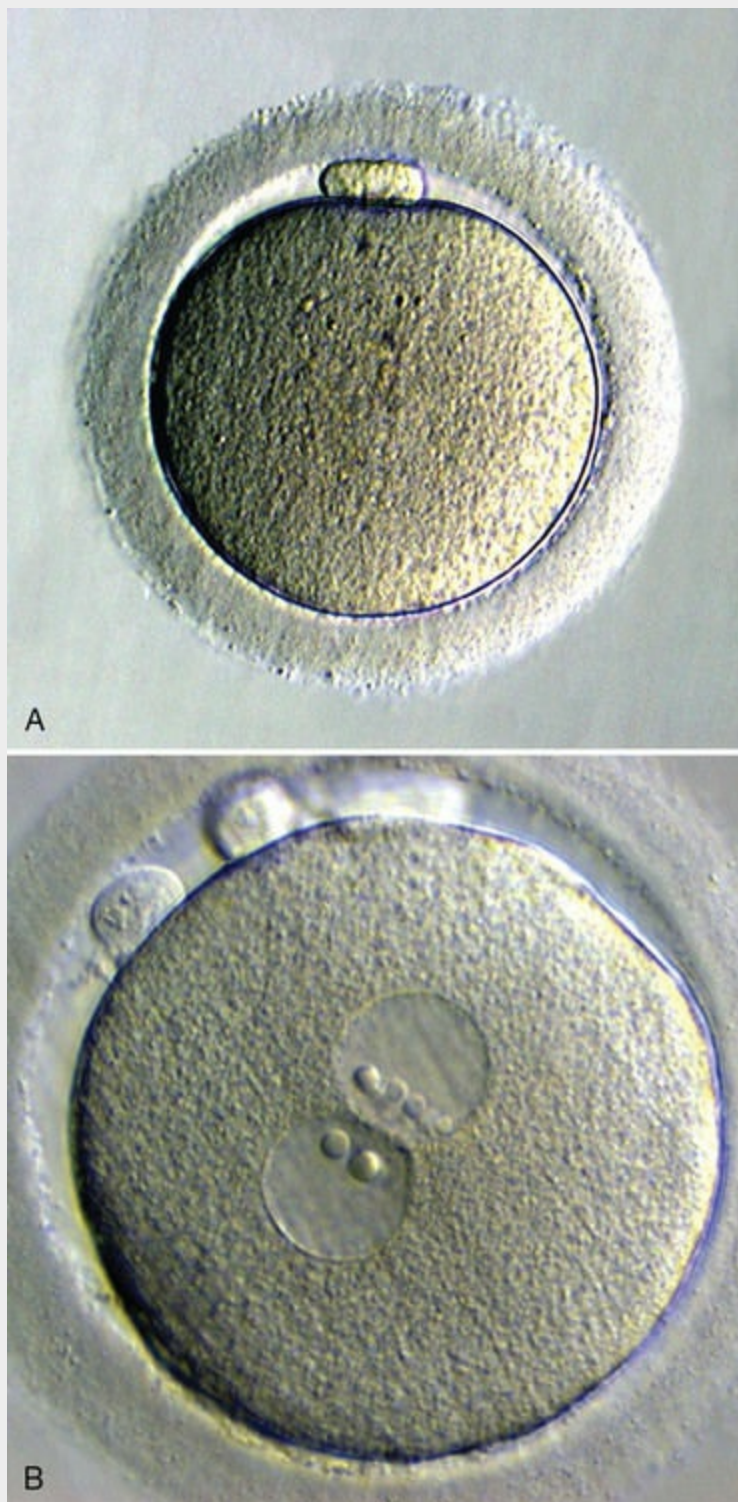


FIG. 2.10 **A**, Fotomicrografia de um ovócito humano maduro, parado em metáfase II em cultura, esperando a fertilização *in vitro*. O corpo polar está localizado abaixo da zona pelúcida na parte superior do ovócito. **B**, Um ovócito humano recentemente fertilizado, com os pró-núcleos masculino e feminino no centro e os dois corpos polares na parte superior do ovócito. (De Veeck LL, Zaninovic N: An atlas of human blastocysts, Boca Raton, Fla, 2003, Parthenon.)

A clivagem *in vitro* de embriões humanos é mais bem-sucedida do que da maioria das outras espécies de mamíferos. Geralmente é permitido que os embriões se desenvolvam ao estágio de duas a oito células antes de serem considerados prontos para a implantação no útero.

Tipicamente, todos os óvulos obtidos de ovulações múltiplas da mulher são fertilizados *in vitro* durante o mesmo período. Existem razões práticas para fazer isso. Uma é por causa da baixa taxa de sucesso na transferência do embrião, a implantação de

mais de um embrião (geralmente até três) no útero ao mesmo tempo é aconselhável. A outra razão é financeira e também se refere à baixa taxa de sucesso na transferência do embrião. Os outros embriões, além daqueles usados durante o procedimento inicial, são armazenados para utilização futura se a primeira transferência do embrião não tiver êxito. O armazenamento salva uma grande quantidade de tempo e milhares de dólares para o paciente.

Preservação do Embrião

Os embriões preservados para potencial uso futuro são tratados com crioprotetores (geralmente glicerol ou dimetil sulfoxido) para reduzir o dano pelos cristais de gelo. Eles são conduzidos lentamente a temperaturas muito baixas (geralmente $\leq 100^{\circ}\text{C}$) para parar toda a atividade metabólica. O período de tempo dos embriões congelados deve ser mantido e o procedimento de manipulação deles caso a primeira tentativa de implantação seja bem-sucedida revela questões com aspectos técnicos e éticos.

Transferência do Embrião na Mulher

A transferência do embrião na mulher é tecnicamente simples; mas esta é a etapa em que toda a operação está sujeita à maior taxa de insucesso. Tipicamente, somente 30% das tentativas de transferência de embriões resultam em uma gravidez viável.

A transferência do embrião é normalmente realizada pela introdução de um cateter através do colo na cavidade uterina e a expulsão do embrião ou embriões do cateter. A paciente permanece quieta, preferencialmente deitada, por várias horas após a transferência do embrião.

As razões para a baixa taxa de sucesso da transferência do embrião são mal compreendidas, mas o número de gestações completas após a fertilização *in vitro* normal também é passível de ser apenas cerca de um terço. Se a implantação normal ocorrer, o restante da gravidez é tipicamente sem intercorrências e é seguida por um parto normal.

Transferência Intratubária

Certos tipos de infertilidade são causados por fatores como muco cervical hostil e anormalidades patológicas ou anatômicas das extremidades superiores das tubas uterinas. Um método simples para lidar com essas condições é introduzir os gametas masculino e feminino diretamente na extremidade inferior de uma tuba uterina (frequentemente na junção das regiões de istmo e ampola). A fertilização ocorre no interior da tuba, e os eventos iniciais da embriogênese ocorrem naturalmente. O método de **transferência intratubária de gametas (GIFT)** resultou em porcentagens um pouco mais altas de gestações do que os métodos de fertilização *in vitro* padrão e de transferência de embrião.

Uma variação dessa técnica é a **transferência intratubária de zigoto (ZIFT)**. Nessa variante, um embrião em clivagem que foi produzido pela fertilização *in vitro* é implantado na tuba uterina.

Barriga de Aluguel

Às vezes uma mulher pode produzir óvulos, mas não pode engravidar. Um exemplo

seria uma mulher na qual o útero foi removido, mas que ainda possui ovários funcionais. Uma opção, nesse caso, é a fertilização *in vitro* e a transferência do embrião, mas o embrião é transferido para o útero de outra mulher (**mãe de aluguel**). Das perspectivas biológicas, este procedimento difere pouco da transferência de embrião no útero da mãe biológica, mas introduz uma série de questões sociais, éticas e legais.

Outras técnicas usadas para o tratamento da infertilidade são a transferência intratubária de gametas (GIFT), que é a transferência de gametas diretamente na tuba uterina, e a transferência intratubária de zigoto (ZIFT), que é a transferência de zigotos na tuba uterina. Essas técnicas podem ser utilizadas com mães biológicas e de aluguel.

Questões de Revisão

1. Das barreiras para a sobrevivência e transporte dos espermatozoides no interior do trato reprodutivo feminino, o pH baixo é mais importante no(a):
A Parte superior da tuba uterina
B Parte inferior da tuba uterina
C Cavidade uterina
D Colo uterino
E Vagina
2. A principal fonte de energia para os espermatozoides ejaculados é:
A Fosfatase ácida prostática
B Glicose interna
C Ácido cítrico prostático
D Frutose no líquido da vesícula seminal
E Glicogênio liberado pelo epitélio vaginal
3. Qual é o principal estímulo hormonal para a ovulação?
4. O que é capacitação?
5. Onde a fertilização ocorre?
6. Cite duas funções da proteína ZP₃ da zona pelúcida.
7. O que é polispermia, e como ela é prevenida após a entrada de um espermatozoide no óvulo?
8. Uma mulher dá à luz a séptuplos. Qual é a provável razão para os nascimentos múltiplos?
9. Quando ovócitos múltiplos obtidos por laparoscopia são fertilizados *in vitro*, por que até três embriões são implantados no útero da mulher, e por que os outros embriões são geralmente congelados?
10. Por que alguns centros de tecnologia reprodutiva inserem espermatozoides sob a zona pelúcida ou mesmo diretamente no ovócito?

Referências

- Austin, C. R. *Human embryos: the debate on assisted reproduction*. Oxford: Oxford University; 1989.
- Barroso, G., et al. Developmental sperm contributions: fertilization and beyond. *Fertil Steril*. 2009; 92:835–848.
- Braden, T. D., Belfiore, C. J., Niswender, G. D. Hormonal control of luteal function. In: Findlay J.K., ed. *Molecular biology of the female reproductive system*. New York: Academic Press; 1994:259–287.
- Chang, M. C. Experimental studies of mammalian fertilization. *Zool Sci*. 1984; 1:349–364.
- Devoto, L., et al. The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles. *Fertil Steril*. 2009; 92:1067–1079.
- Ducibella, T., Fissore, R. The roles of Ca^{2+} , downstream protein kinases, and oscillatory signaling in regulating fertilization and the activation of development. *Dev Biol*. 2008; 315:257–279.
- Dun, M. D., et al. Sperm-zona pellucida interaction: molecular mechanisms and the potential for contraceptive intervention. *Handb Exp Pharmacol*. 2010; 198:139–178.
- Eisenbach, M., Giojalas, L. C. Sperm guidance in mammals: an unpaved road. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006; 7:276–285.
- Espey, L. L., Lipner, H. Ovulation. In: Knobil E., Neill J.D., eds. *The physiology of reproduction*. ed 2. New York: Raven; 1994:725–780.
- Familiari, G., Makabe, S., Motta, P. M. The ovary and ovulation: a three-dimensional study. In: Van Blerkom J., Motta P.M., eds. *Ultrastructure of human gametogenesis and early embryogenesis*. Boston: Kluwer Academic; 1989:85–124.
- Florman, H. M., Ducibella, T. Fertilization in mammals. In: Neill J.D., ed. *Physiology of reproduction*. ed 3. San Diego: Academic Press; 2006:55–112.
- Florman, H. M., Jungnickel, M. K., Sutton, K. A. Regulating the acrosome reaction. *Int J Dev Biol*. 2008; 52:503–510.
- Fraser, L. R. The “switching on” of mammalian spermatozoa: molecular events involved in promotion and regulation of capacitation. *Mol Reprod Dev*. 2010; 77:197–208.
- Fukuda, M., et al. Right-sided ovulation favours pregnancy more than left-sided ovulation. *Hum Reprod*. 2000; 15:1921–1926.
- Gadella, B. M. The assembly of a zona pellucida binding protein complex in sperm. *Reprod Domest Anim*. 2008; 43(Suppl 5):12–19.
- Geerling, J. H. Natural family planning. *Am Fam Physician*. 1995; 52:1749–1756.
- Holt, W. V., Fazeli, A. The oviduct as a complex mediator of mammalian sperm function and selection. *Mol Reprod Dev*. 2010; 77:934–943.
- Ikawa, M., et al. Fertilization: a sperm’s journey to and interaction with the oocyte. *J Clin Invest*. 2010; 120:984–994.
- Jones, G. S. Corpus luteum: composition and function. *Fertil Steril*. 1990; 54:21–26.

- Kaji, K., Kudo, A. The mechanism of sperm-oocyte fusion in mammals. *Reproduction*. 2004; 127:423–429.
- Kim, E., et al. Sperm penetration through cumulus mass and zona pellucida. *Int J Dev Biol*. 2008; 52:677–682.
- Knoll, M., Talbot, P. Cigarette smoke inhibits oocyte cumulus complex pick-up by the oviduct in vitro independent of ciliary beat frequency. *Reprod Toxicol*. 1998; 12:57–68.
- Miyazaki, S. Thirty years of calcium signals at fertilization. *Semin Cell Dev Biol*. 2006; 17:233–243.
- Myles, D. G., Koppel, D. E., Primakoff, P. Defining sperm surface domains. In: Alexander N.J., et al, eds. *Gamete interaction: prospects for immunocontraception*. New York: Wiley-Liss; 1990:1–11.
- Oh, J. S., Susor, A., Conti, M. Protein tyrosine kinase Wee1B is essential for metaphase II exit in mouse oocytes. *Science*. 2011; 332:462–465.
- Ozil, J.-P., et al. Ca^{2+} oscillatory pattern in fertilized mouse eggs affects gene expression and development to term. *Dev Biol*. 2006; 300:534–544.
- Parrington, J., et al. Flipping the switch: how a sperm activates the egg at fertilization. *Dev Dyn*. 2007; 236:2027–2038.
- Primakoff, P., Myles, D. G. Penetration, adhesion, and fusion in mammalian sperm-egg interaction. *Science*. 2002; 296:2183–2185.
- Rath, D., et al. Sperm interactions from insemination to fertilization. *Reprod Domest Anim*. 2008; 43(Suppl 5):2–11.
- Richards, J. A.S., et al. Ovulation: new dimensions and new regulators of the inflammatory-like response. *Annu Rev Physiol*. 2002; 64:69–92.
- Rubenstein, E., et al. The molecular players of sperm-egg fusion in mammals. *Semin Cell Dev Biol*. 2006; 17:254–263.
- Schuh, M., Ellenberg, J. A new model for asymmetric spindle positioning in mouse oocytes. *Curr Biol*. 2008; 18:1986–1992.
- Spehr, M., et al. Identification of a testicular odorant receptor mediating sperm chemotaxis. *Science*. 2003; 299:2054–2057.
- Suarez, S. S. Gamete and zygote transport. In: Neill J.D., ed. *Physiology of reproduction*. ed 3. San Diego: Academic Press; 2006:113–146.
- Suarez, S. S. Regulation of sperm storage and movement in the mammalian oviduct. *Int J Dev Biol*. 2008; 52:455–462.
- Talbot, P., et al. Oocyte pickup by the mammalian oviduct. *Mol Biol Cell*. 1999; 10:5–8.
- Tanghe, S., et al. Minireview: functions of the cumulus oophorus during oocyte maturation, ovulation, and fertilization. *Mol Reprod Dev*. 2002; 61:414–424.
- Tsafiriri, A., Reich, R. Molecular aspects of mammalian ovulation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999; 107:1–11.
- Turner, T. T. De Graaf's thread: the human epididymis. *J Androl*. 2008; 29:237–250.
- Veeck, L. L., Zaninovic, N. *An atlas of human blastocysts*. Boca Raton, Fla: Parthenon; 2003.
- Wassarman, P. M. Zona pellucida glycoproteins. *J Biol Chem*. 2008; 283:24285–24289.

Wassarman, P. M., Litscher, E. S. Mammalian fertilization: the egg's multifunctional zona pellucida. *Int J Dev Biol.* 2008; 52:665–676.

Wassarman, P. M., Litscher, E. S. Towards the molecular basis of sperm and egg interaction during mammalian fertilization. *Cells Tiss Organs.* 2001; 168:36–45.

Whitaker, M. Calcium at fertilization and in early development. *Physiol Rev.* 2006; 86:25–88.

Wood C., Trounson A., eds. Clinical in vitro fertilization, ed 2, London: Springer-Verlag, 1989.

Yanagimachi, R. Mammalian fertilization. In: Knobil E., Neill J., eds. *The physiology of reproduction.* ed 2. New York: Raven; 1994:189–317.

Yeung, C.-H., Cooper, T. G. Developmental changes in signalling transduction factors in maturing sperm during epididymal transit. *Cell Mol Biol.* 2003; 49:341–349.

Yu, Y., et al. The extracellular protein coat of the inner acrosomal membrane is involved in zona pellucida binding and penetration during fertilization: characterization of its most prominent polypeptide (IAM38). *Dev Biol.* 2006; 290:32–43.

Clivagem e Implantação

O ato da fertilização libera o óvulo ovulado de um metabolismo deprimido e impede a sua desintegração final no interior do trato reprodutivo feminino. Imediatamente após a fertilização, o zigoto passa por uma mudança acentuada no metabolismo e começa vários dias de **clivagem**. Durante esse tempo, o embrião, ainda envolto em sua zona pelúcida, é transportado pela tuba uterina e dentro do útero. Por volta de 6 dias depois, o embrião perde a sua zona pelúcida e adere ao revestimento uterino.

Com o desenvolvimento intrauterino e uma conexão placentária entre o embrião e a mãe, os mamíferos superiores, incluindo os humanos, têm evoluído bastante, diferindo os modos de desenvolvimento inicial em relação àqueles encontrados na maioria dos invertebrados e dos vertebrados inferiores. Os óvulos dos animais inferiores, que são tipicamente colocados no exterior do corpo, devem conter todos os materiais necessários para o embrião atingir o estágio de alimentação independente. Duas estratégias principais evoluíram. Uma é a conclusão do desenvolvimento inicial o mais rápido possível, uma estratégia que tem sido adotada por *Drosophila*, ouriços-do-mar e muitos anfíbios. Essa estratégia envolve o armazenamento de uma quantidade moderada de vitelo no ovócito e a pré-produção de muita maquinaria molecular necessária para o embrião progredir rapidamente através da clivagem para o início da gastrulação. Os ovócitos de tais espécies tipicamente produzem e armazenam enormes quantidades de ribossomos, RNA mensageiro (mRNA) e RNA transportador (tRNA). Estes representam produtos de genes maternos, e isso significa que o desenvolvimento inicial nessas espécies é controlado predominantemente pelo genoma materno. A outra estratégia de desenvolvimento independente, adotada por aves e répteis, consiste na produção de um óvulo muito grande contendo vitelo suficiente para que o desenvolvimento inicial possa prosseguir em um ritmo mais lento. Essa estratégia elimina a necessidade do ovócito de sintetizar e armazenar grandes quantidades de RNAs e ribossomos antes da fertilização.

A embriogênese dos mamíferos emprega algumas estratégias fundamentalmente diferentes daquelas usadas pelos vertebrados inferiores. Como a conexão placentária à mãe afasta a necessidade do ovócito em desenvolvimento de armazenar grandes quantidades de vitelo, os óvulos dos mamíferos são muito pequenos. A clivagem em mamíferos é um processo prolongado que tipicamente coincide com o tempo necessário para o transporte do embrião inicial do seu local de fertilização na tuba uterina para o local de implantação no útero. Uma inovação proeminente na embriogênese inicial dos mamíferos é a formação do **trofoblasto**, o tecido especializado que forma a interface trófica entre o embrião e a mãe, durante o período de clivagem. A placenta representa a última manifestação dos tecidos trofoblásticos.

Clivagem

Morfologia

Comparada à maioria das outras espécies, a clivagem em mamíferos é um processo vagaroso, medido em dias em vez de horas. O desenvolvimento prossegue a uma taxa de cerca de uma divisão de clivagem por dia para os primeiros 2 dias (Figs. 3.1 e 3.2). Após o estágio de duas células, a clivagem em mamíferos é assíncrona, com uma das duas células (**blastômeros**) se dividindo para formar um embrião de três células. Quando o embrião consiste em aproximadamente 16 células, ele é chamado de **mórula** (derivada da palavra latina que significa “amora”).

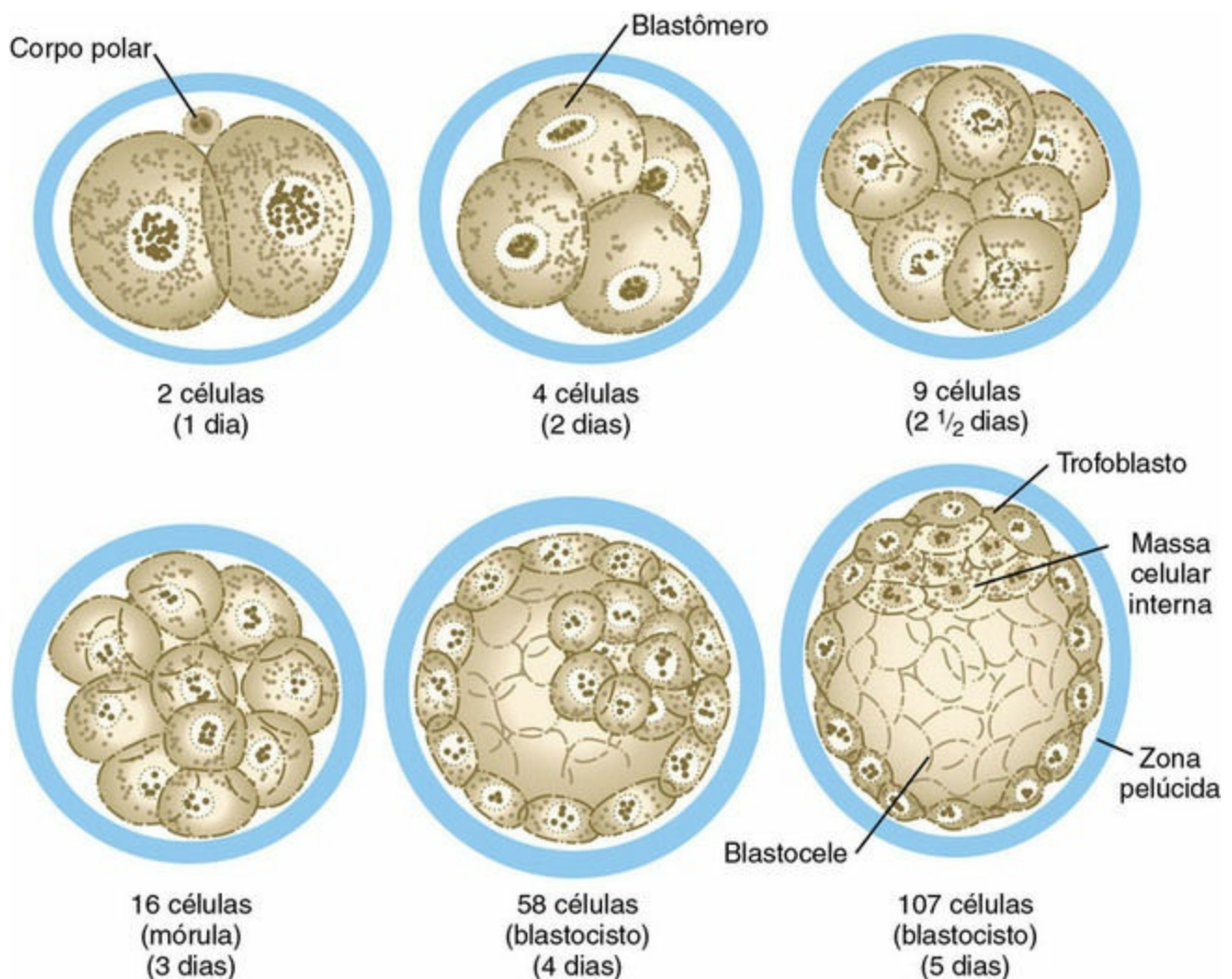


FIG. 3.1 Desenhos dos estágios de clivagem inicial em embriões humanos. Os desenhos dos estágios de 58 células e 107 células representam embriões bisseccionados.



FIG. 3.2 Fotomicrografias de estágios da clivagem de ovos humanos fertilizados *in vitro*. **A**, Dois blastômeros. **B**, Quatro blastômeros. **C**, Doze blastômeros. **D**, Mórula na fase tardia de compactação (5 dias). Observe os contornos celulares indistintos. (De Veeck LL, Zaninovic N: *An atlas of human blastocysts*, Boca Raton, Fla, 2003, Parthenon.)

Começando após o estágio de oito células, os embriões de mamíferos placentários entram em uma fase chamada **compactação**, durante a qual os blastômeros individuais externos aderem firmemente através das junções comunicantes e de oclusão e perdem a sua identidade individual quando vistos da superfície. A compactação é mediada pela concentração de cálcio (Ca^{++}) — moléculas de adesão celular ativadas, como **E-caderina**, em um anel ao redor da superfície apical dos blastômeros. Através da atividade de um sistema de transporte de sódio (Na^+) e potássio (K^+) — baseado em adenosina trifosfatase (ATPase) —, o Na^+ e a água (H_2O) se movimentam pelos blastômeros externos, semelhantes a um epitélio, e se acumulam em espaços entre os blastômeros internos. Esse processo, que ocorre cerca de 4 dias após a fertilização, é chamado de **cavitação**, e o espaço preenchido de líquido é conhecido como **blastocelo (cavidade blastocística)**.

Nesse estágio, o embrião como um todo é conhecido como **blastocisto** (Fig. 3.3).

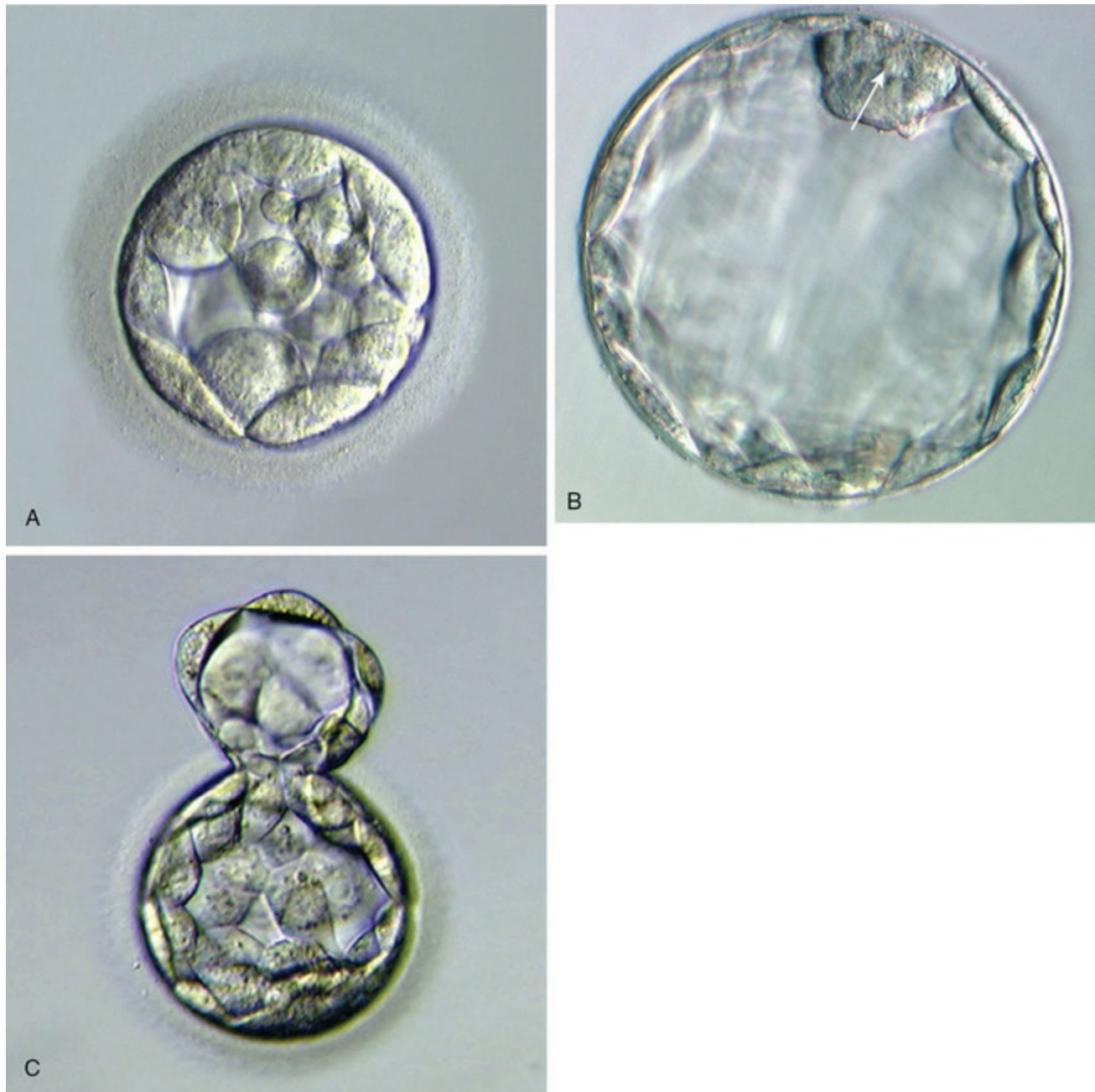


FIG. 3.3 Embriões humanos resultantes da fertilização *in vitro*.

A, Mórula, mostrando o início da cavitação. **B**, Blastocisto, mostrando uma massa celular interna bem definida (*seta*) e a blastocele. Neste estágio, a zona pelúcida é muito fina. **C**, Um blastocisto em eclosão começando a fazer saliência através da zona pelúcida. (De Veeck LL, Zaninovic N: *An atlas of blastocysts*, Boca Raton, Fla, 2003, Parthenon.)

No estágio de blastocisto, o embrião, que ainda é revestido pela zona pelúcida, consiste em dois tipos de células: uma camada epitelial externa (o **trofoblasto**) que cerca um pequeno grupo de células internas chamado de **massa celular interna** (Fig. 3.1). Cada blastômero no estágio de duas células e de quatro células contribui com células para a massa celular interna e para o trofoblasto. A extremidade do blastocisto que contém a massa celular interna é conhecida como **polo embrionário**, e a extremidade oposta é chamada de **polo abembrionário**. A aparência desses dois tipos de células reflete as

principais mudanças organizacionais que ocorreram no interior do embrião e representa a especialização dos blastômeros em duas linhagens celulares distintas. As células da massa celular interna dão origem ao corpo do próprio embrião, além de várias estruturas extraembrionárias, enquanto as células do trofoblasto formam somente as estruturas extraembrionárias, incluindo as camadas externas da placenta. Há cada vez mais evidências que o **fator de crescimento fibroblástico 4**, um fator de crescimento secretado pelas células da massa celular interna, atua para manter a atividade mitótica no trofoblasto subjacente.

Controle Molecular, Genético e do Desenvolvimento da Clivagem

Junto com o aumento no número de células, a clivagem em mamíferos é um período dominado por vários eventos críticos do desenvolvimento. O primeiro é a transição dos produtos gênicos produzidos maternalmente para aqueles produzidos zigoticamente. Outro é a polarização dos blastômeros individuais, que define o estágio para a decisão do desenvolvimento que resulta na subdivisão do embrião em clivagem em dois tipos distintos de células: o trofoblasto e a massa celular interna (Fig. 3.1). A maioria dos estudos de biologia molecular e genética do início do desenvolvimento de mamíferos foi feita em camundongos. Até que mais informações da embriogênese inicial de primatas estejam disponíveis, os resultados obtidos da experimentação em camundongos devem ser utilizados como guia.

Por causa da falta de armazenamento maciço de ribossomos e RNAs maternos durante a ovogênese, o desenvolvimento do embrião de mamíferos deve contar com a ativação dos produtos do gene zigótico em uma fase muito precoce. A maioria dos produtos de transcrição maternos é degradada pelo estágio de duas células (Fig. 3.4). Alguns desses, entretanto, estimulam a ativação do genoma embrionário, que começa a produzir RNAs a partir de um número significativo de genes (> 1.500) no momento em que a clivagem avança para o estágio de quatro células. Não parece ser uma transição abrupta entre a interrupção da dependência dos produtos gênicos puramente maternos e o início da transcrição a partir do genoma embrionário. Alguns produtos gênicos paternos (p. ex., isoformas de β -glicuronidase e β_2 -microglobulina) aparecem no embrião em um estágio muito precoce, enquanto os mRNAs maternos da actina e da histona ainda estão sendo usados para a produção das proteínas correspondentes. Como uma indicação da extensão em que o embrião inicial depende dos seus próprios produtos gênicos, o desenvolvimento após o estágio de duas células não ocorre em camundongos se a transcrição do mRNA for inibida. Em contraste, o tratamento semelhante de embriões de anfíbios não perturba o desenvolvimento até o final da clivagem, momento em que os embriões começam a sintetizar os mRNAs necessários para o controle dos movimentos morfogênicos e da gastrulação.

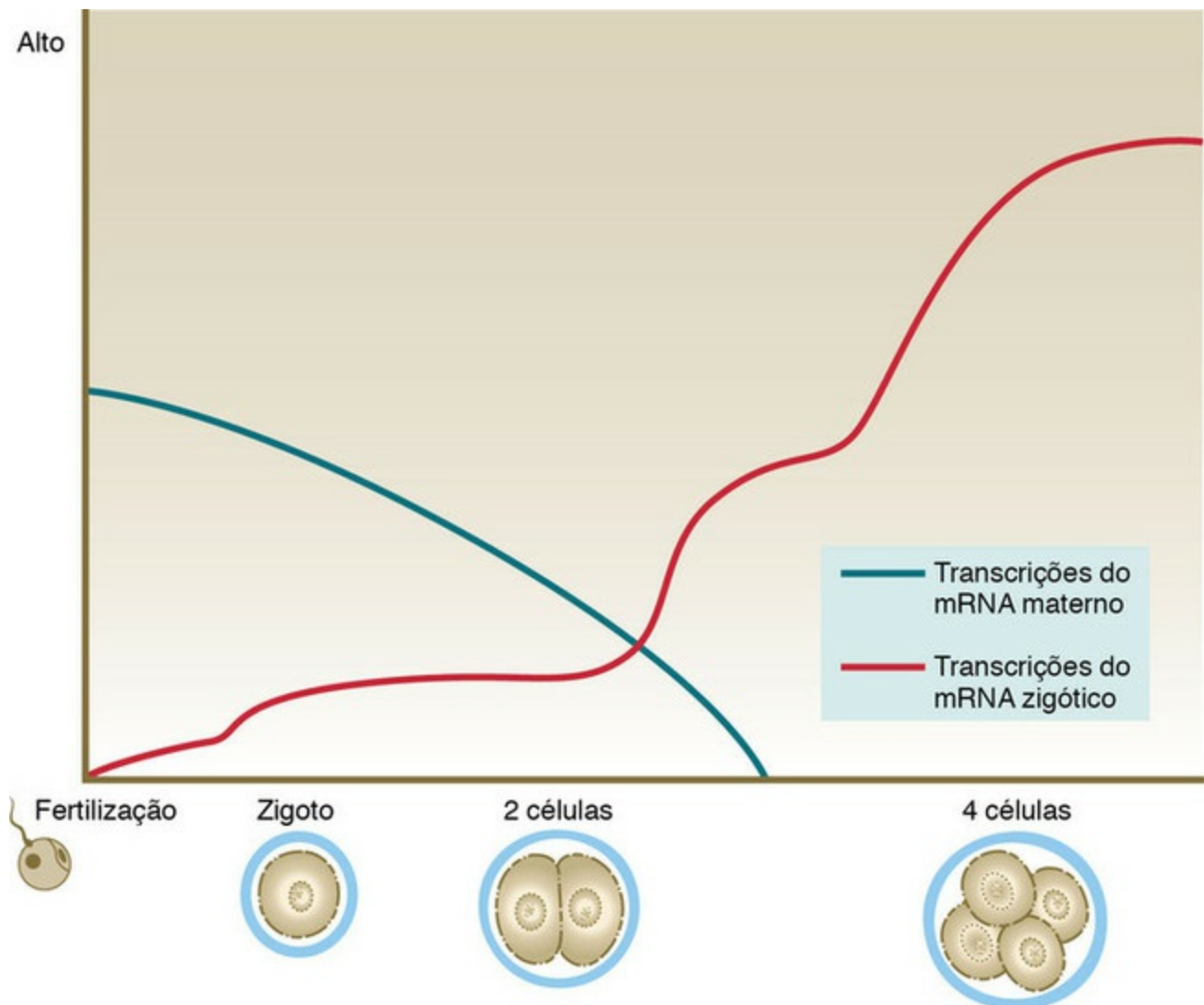


FIG. 3.4 Abundância relativa de produtos de transcrição maternos *versus* zigóticos em embriões no início da clivagem.
Linha azul, mRNAs maternos; *linha vermelha*, mRNAs zigóticos.

Os óvulos e os espermatozoides maduros são transcricionalmente inativos. Um dos principais motivos para isso é que o DNA destes é altamente metilado. A **metilação**, que ocorre nos dinucleotídeos CpG, normalmente inativa o gene associado. Tal inativação é frequentemente chamada de **regulação epigenética**, porque ela não altera a sequência fundamental do DNA. A metilação pode inativar genes informativos ou seus reguladores (p. ex., potenciadores ou promotores). Ciclos pronunciados de metilação e desmetilação global ocorrem durante a vida de um indivíduo (**Fig. 3.5**). Dentro de 4 horas após a fertilização, o genoma derivado do pai sofre rápida e maciça desmetilação. A desmetilação do genoma derivado da mãe ocorre mais gradualmente até o início da mórula, estágio no qual todo o DNA é maximamente desmetilado. A remetilação acontece na massa celular interna, e até o final do estágio de blastocisto ela retorna ao nível máximo. Dentro da linhagem de células germinativas, os altos níveis de metilação característicos do embrião inicial diminuem após as células germinativas primordiais entrarem na crista genital. Durante a fase tardia da gametogênese, ocorre a remetilação. Essa remetilação marca (p. 38) as características maternas e paternas nos gametas e, para alguns genes, tem profundos efeitos sobre os embriões produzidos a partir desses gametas. O controle epigenético não se limita aos padrões de metilação. Mesmo no

estágio inicial de zigoto, diferentes padrões de histona se associam à cromatina, o que explica as pronunciadas diferenças na expressão gênica entre os pró-núcleos masculino e feminino.

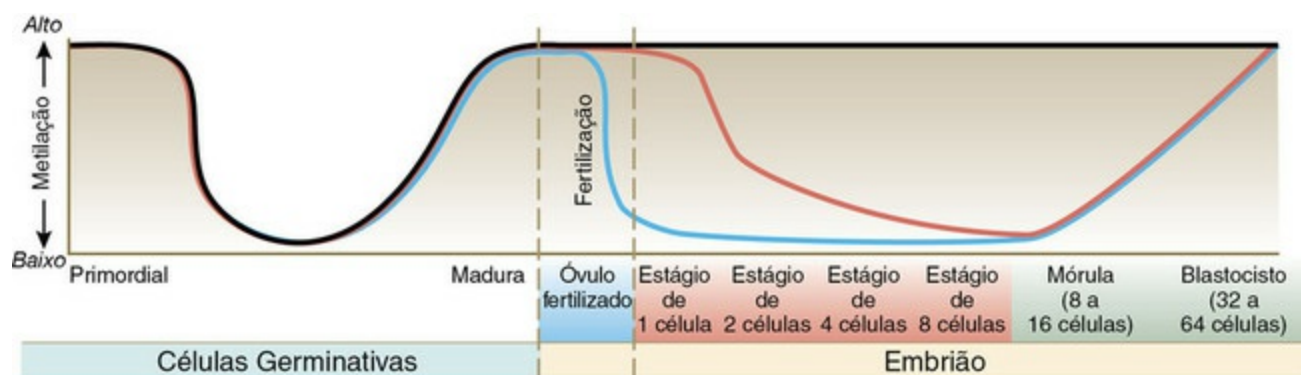


FIG. 3.5 Metilação de várias classes de genes durante a maturação e a clivagem do gameta.

As células germinativas primordiais em migração são altamente metiladas, mas elas perdem sua metilação ao entrarem na gônada primitiva. A metilação é então perdida e depois readquirida durante os estágios tardios da maturação do gameta. Após a fertilização, a metilação permanece alta em genes imprimeados (*linha preta*), mas o DNA no pró-núcleo masculino sofre uma rápida desmetilação enzimática no zigoto (*linha azul*), enquanto a desmetilação nos cromossomos femininos ocorre mais lentamente (durante vários dias) (*linha vermelha*). Assim, além das mudanças no padrão das histonas, contamos com os maiores níveis de transcrição no genoma paterno durante o período muito inicial do desenvolvimento. No estágio de blastocisto, os altos níveis de metilação retornam.

(Modificado de Santos F, Dean W: *Reproduction* 127:643-651, 2004.)

Para o primeiro par de dias após a fertilização, a atividade de transcrição é muito lenta no embrião em clivagem. Similarmente, o óvulo fertilizado e os embriões iniciais de mamíferos têm uma capacidade limitada para a tradução de mRNAs. O fator limitante para a eficiência da tradução pode ser o pequeno número de ribossomos armazenados no óvulo. Conforme a clivagem prossegue, os produtos derivados dos cromossomos maternos e paternos são ativos na orientação do desenvolvimento. Os embriões haploides geralmente morrem durante a clivagem ou logo após a implantação. Entretanto, há cada vez mais evidências de que o controle do desenvolvimento inicial envolve mais do que ter simplesmente um grupo diploide de cromossomos em cada célula.

Uma das primeiras manifestações da expressão dos genes embrionários é a polarização dos blastômeros do embrião de 8 e 16 células, de modo que eles tenham claramente reconhecível as superfícies apical e basal. A polarização dos blastômeros leva a uma das mais importantes etapas no desenvolvimento inicial de mamíferos, isto é, a decisão que resulta no aparecimento de duas linhagens separadas de células — o trofoblasto e a massa celular interna — a partir dos primeiros blastômeros homogêneos. Em camundongos, até o estágio de oito células todos os blastômeros são virtualmente idênticos. No embrião de oito células, as superfícies das células são revestidas com microvilosidades, e formam conexões intercelulares, mediadas pela **E-caderina**. Pouco depois, são notadas diferenças entre as células polarizadas, que têm pelo menos uma superfície situada na borda externa do embrião, e as células não polarizadas, que são completamente cercadas por outros blastômeros. As células polarizadas externas são

destinadas a se tornarem o trofoblasto, enquanto aquelas células localizadas no interior são destinadas a se tornarem a massa celular interna, a partir da qual surge o corpo do embrião.

A relação entre a posição dos blastômeros e o seu destino final de desenvolvimento foi incorporada na **hipótese dentro-fora**. A essência dessa hipótese é que o destino de um blastômero deriva da sua posição no interior do embrião, em vez de a partir das suas propriedades intrínsecas. Por fim, os blastômeros externos se diferenciam no trofoblasto, enquanto os blastômeros internos formam a massa celular interna. Se blastômeros marcados retirados a partir de embriões desagregados são colocados na superfície de outro embrião inicial, eles tipicamente contribuem para a formação do trofoblasto. Inversamente, se as mesmas células marcadas são introduzidas no interior do embrião hospedeiro, elas participam na formação a massa celular interna ([Fig. 3.6](#)).

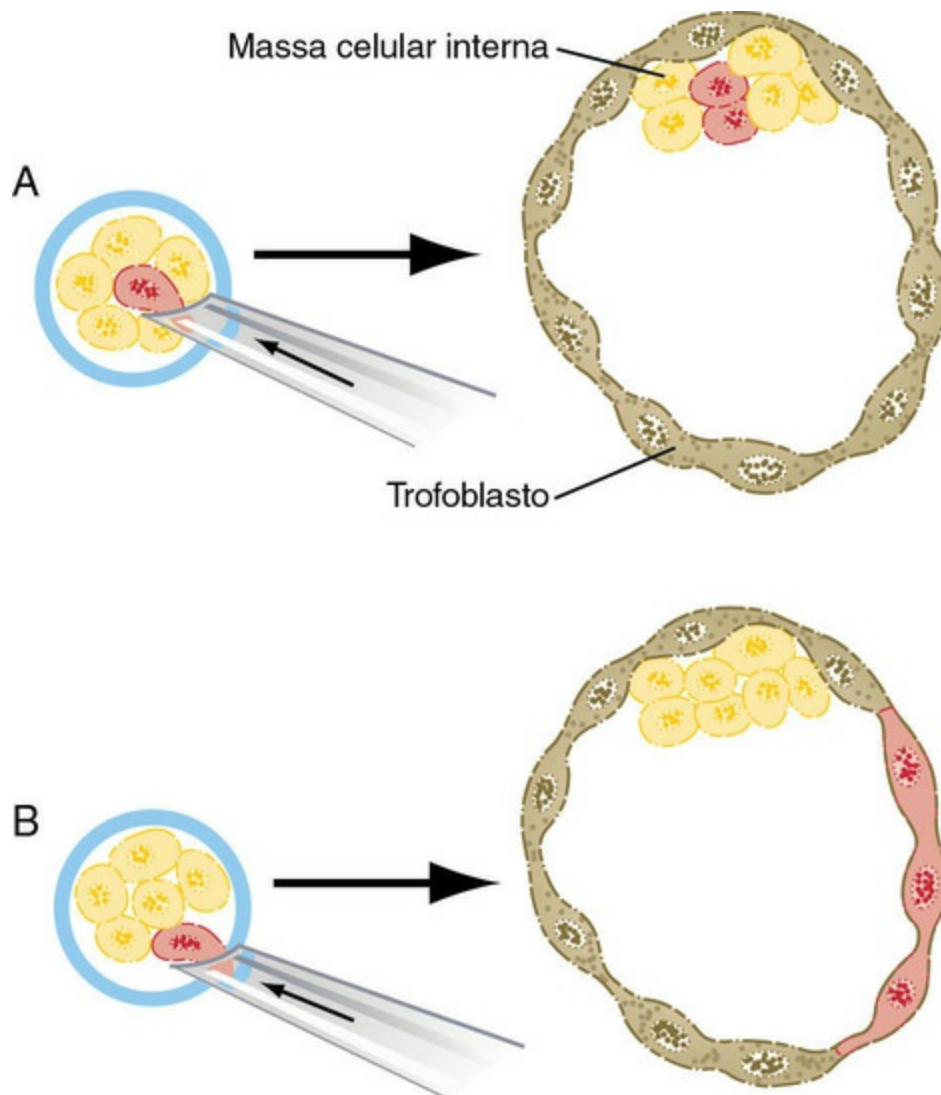


FIG. 3.6 Experimentos ilustrando a hipótese dentro-fora da determinação celular em embriões iniciais de mamíferos.

A, Se um blastômero marcado é inserido no interior de uma mórula, ele e sua progênie tornam-se parte da massa celular interna. **B**, Se um blastômero marcado é colocado no lado de fora de uma mórula hospedeira, ele e seus descendentes contribuem para o trofoblasto.

O **modelo de polaridade celular** oferece uma explicação alternativa para a conversão de

blastômeros genéricos em trofoblasto ou massa celular interna. De acordo com essa hipótese, se o plano de divisão celular de um blastômero no estágio de oito células é paralelo à superfície externa do embrião, a célula-filha externa desenvolve uma polaridade, com a sua superfície apical voltada para a zona pelúcida (**Fig. 3.7**). A célula-filha interna permanece apolar e passa a fazer parte da massa celular interna. Evidências experimentais sugerem que se um elemento-chave por trás do fato de uma célula-filha se tornar uma célula externa é a herança de um pedaço da membrana da célula externa contendo microvilosidades e o microfilamento de actina que estabiliza a proteína, a **ezrina**. As proteínas que produzem a polaridade nas células externas são postuladas para direcionar a sua diferenciação em direção à linhagem trofoblástica. Comum à hipótese dentro-fora e ao modelo de polaridade celular é o reconhecimento de que uma célula que não entra em contato com a superfície não se diferencia em trofoblasto, mas torna-se parte da massa celular interna.

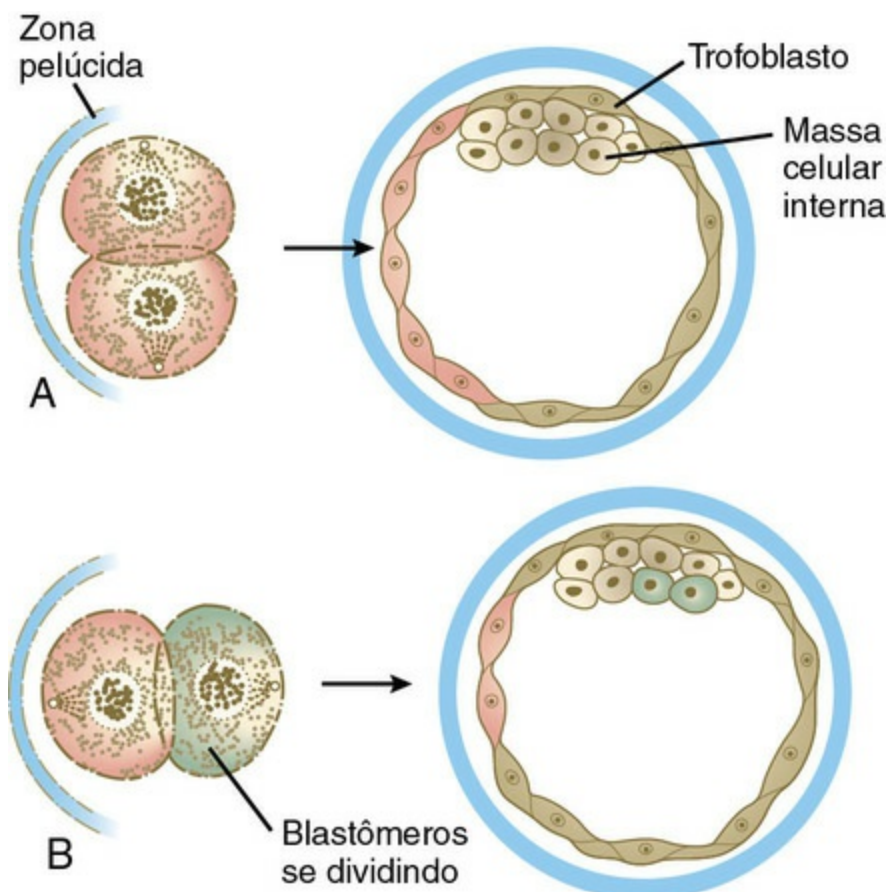


FIG. 3.7 O modelo de polaridade celular da diferenciação dos blastômeros.

A, Se o plano de clivagem de um blastômero é perpendicular à superfície do embrião, cada célula-filha torna-se trofoblasto. **B,** Se o plano de clivagem é paralelo à superfície, o blastômero filho localizado na superfície torna-se trofoblasto, enquanto a célula-filha localizada no interior torna-se parte da massa celular interna.

Embora pelo estágio de 16 células o embrião consista de células externas polares e células internas apolares claramente reconhecíveis, as células de ambos os tipos ainda podem se transformar em células de outro tipo. Assim, as células da massa celular interna, se transplantadas para a superfície externa de outro embrião, podem se tornar

trofoblasto, e pelo menos algumas das células externas podem se tornar de massa celular interna se transplantadas no interior. No estágio de 32 células, essa capacidade de transformação fenotípica torna-se em grande parte perdida. Investigadores têm mostrado que células da massa celular interna de embriões de 16 células ainda mantêm a maquinaria molecular para se tornarem células trofoblásticas, porque se as células são expostas à superfície, elas passam por uma transformação para células trofoblásticas sem nova síntese de mRNA. Experimentos desse tipo mostraram que o **potencial de desenvolvimento**, ou **potência** (os tipos de células que uma célula precursora pode formar) de muitas células é maior do que o seu **destino de desenvolvimento** normal (os tipos de células que uma célula precursora normalmente forma).

As mudanças no fenótipo das células internas e externas são acompanhadas por importantes diferenças moleculares. O fator de transcrição **cdx-2** é crítico para a formação das células do trofoblasto. O cdx-2 é fundamental para a diferenciação trofoblástica, e ele também antagoniza a expressão de moléculas que estão associadas à massa celular interna. Os níveis aumentados de cdx-2 aumentam a formação de moléculas associadas à polarização e a proporção de células que passam por divisão celular simétrica, assim aumentando o número de células trofoblásticas. Cdx-2 mutantes não conseguem implantar no epitélio endometrial.

Ao contrário das células do trofoblasto, que cada vez mais assumem um caráter epitelial, as células da massa celular interna expressam moléculas que estão associadas a uma grande flexibilidade de desenvolvimento. Três dessas moléculas são **oct-4**, **nanog** e **sox-2**.

O gene *oct-4* codifica um fator de transcrição específico que se liga ao octâmero ATTTGCAT no DNA. Existe uma estreita relação entre a expressão do gene *oct-4* e o estado altamente indiferenciado das células. Em camundongos, a proteína oct-4 derivada da mãe é encontrada em ovócitos em desenvolvimento e está ativa no zigoto. Após a perda da proteína oct-4 induzida experimentalmente, o desenvolvimento é retido no estágio de uma célula. Isso mostra que a proteína oct-4 derivada da mãe é necessária para possibilitar que o desenvolvimento proceda para o estágio de duas células, quando começa a transcrição dos genes embrionários.

A oct-4 é expressa em todos os blastômeros até o estágio de mórula. Conforme os vários tipos de células diferenciadas começam a emergir no embrião, os níveis da expressão do gene *oct-4* nessas células diminuem até que ele já não seja mais detectado. Essa diminuição é observada primeiro nas células que se tornam comprometidas a formarem as estruturas extraembrionárias, e, por último, nas células das camadas germinativas específicas, à medida que elas emergem da linha primitiva ([Capítulo 5](#)). Mesmo após praticamente todas as células do embrião terem parado de expressar o gene *oct-4*, ele ainda é detectado nas células germinativas primordiais conforme elas migram da região do alantoide para as cristas genitais. Por causa do seu padrão de distribuição, a proteína oct-4 é suspeita de ter um papel regulador na manutenção do estado indiferenciado e no estabelecimento e manutenção da pluripotência das células germinativas.

Os dois outros genes importantes no desenvolvimento inicial são o *nanog* e o *sox-2*. As

células internas resultantes da divisão das células no embrião de oito células começam a produzir *sox-2*, que se liga ao DNA em parceria com a *oct-4* para regular a expressão de genes que controlam a diferenciação celular. A *nanog* aparece primeiro na mórula tardia e, juntamente com as funções da *oct-4*, mantém a integridade da massa celular interna. Na ausência da função da *nanog*, as células da massa celular interna se diferenciam no endoderme primitivo (hipoblasto), enquanto a ausência de função da *oct-4* provoca nas células da massa celular interna a sua diferenciação em trofoblasto. Totalmente, mas por mecanismos diferentes, as células do trofoblasto e da massa celular interna são normalmente inibidas de serem transformadas no outro tipo.

Imprinting Parental

As experimentações, juntamente com as observações de alguns distúrbios de desenvolvimento incomuns em camundongos e humanos, têm mostrado que a expressão de certos genes derivados do óvulo difere da expressão dos mesmos genes derivados do espermatozoide. Chamado de **imprinting parental**, os efeitos se manifestam de maneiras diferentes. É possível remover um pró-núcleo de um óvulo de camundongo recém-inseminado e substituí-lo com um pró-núcleo retirado de outro óvulo inseminado em um estágio semelhante do desenvolvimento ([Fig. 3.8](#)). Se um pró-núcleo masculino ou feminino é removido e substituído com um pró-núcleo masculino ou feminino correspondente, o desenvolvimento é normal. Se um pró-núcleo masculino é removido e substituído com um pró-núcleo feminino (resultando em um zigoto com dois pró-núcleos femininos), entretanto, o próprio embrião se desenvolve normalmente, mas a placenta e o saco vitelino são pouco desenvolvidos. Ao contrário, um zigoto com dois pró-núcleos masculinos produz um embrião severamente atrofiado, enquanto a placenta e o saco vitelino são quase normais.

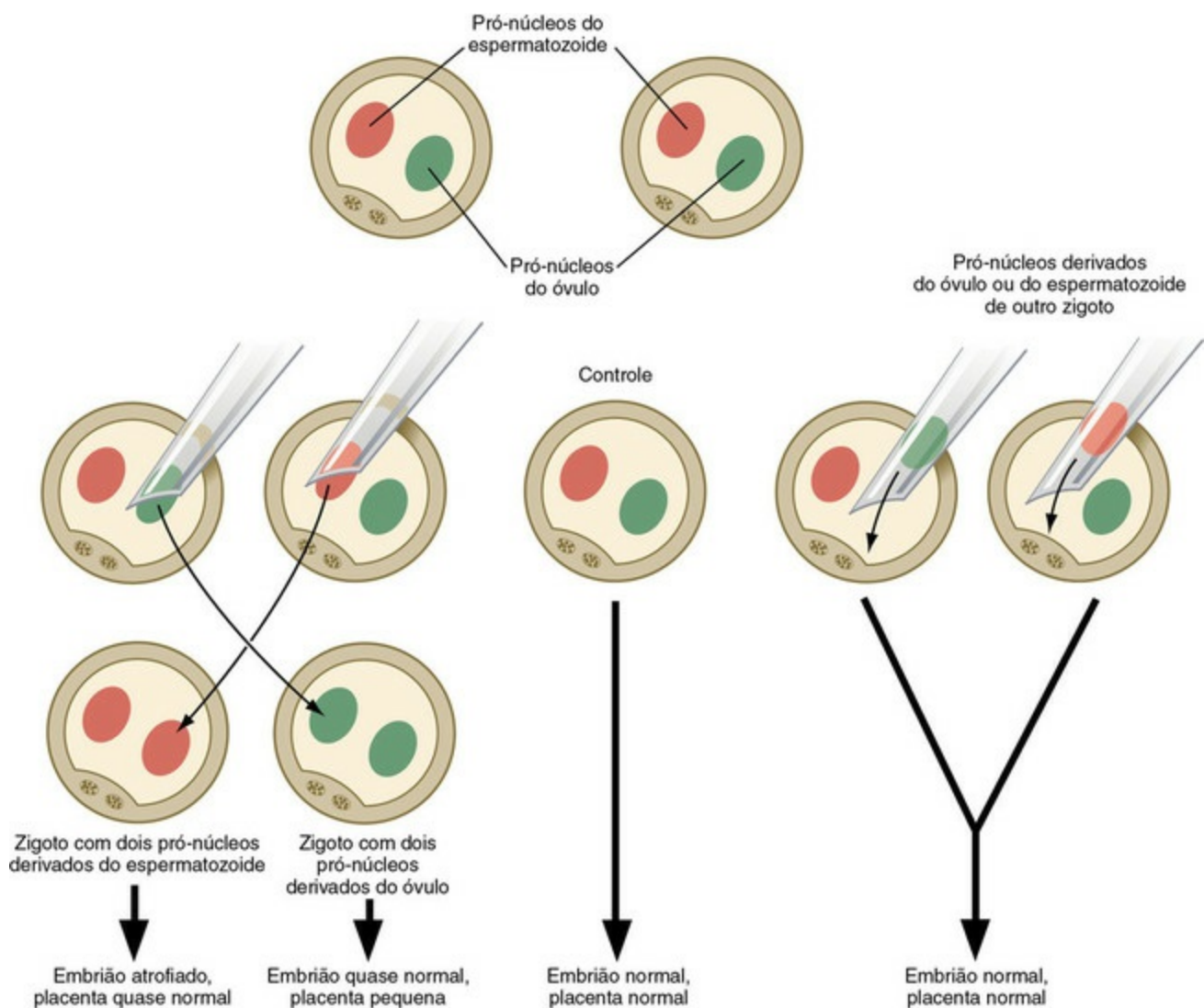


FIG. 3.8 Demonstrações experimentais de *imprinting parental* através do uso de transplantes pró-nucleares.

O *imprinting parental* ocorre durante a gametogênese. A metilação do DNA, efetuada pelos centros de *imprinting* específicos, é uma das principais formas de *imprinting* e resulta na expressão diferencial de alelos paternos e maternos dos genes “imprintados”. Os genes imprintados são transcricionalmente silenciados. Além disso, são mantidos durante o desenvolvimento e possivelmente na idade adulta, mas um dado *imprint* não é passado para a descendência do indivíduo. Em vez disso, os *imprints* parentais nos genes são apagados, e novos *imprints*, correspondentes ao sexo daquele indivíduo, são estabelecidos nos ovócitos e espermatozoides durante a gametogênese.

Nem todos os genes sofrem o *imprinting parental*. As estimativas atuais sugerem que até 2.100 genes humanos são imprintados. A [Correlação Clínica 3.1](#) discute algumas condições e síndromes associadas aos distúrbios no *imprinting parental*.

Correlação clínica 3.1 Condições e Síndromes Associadas ao *Imprinting Parental*

Um exemplo notável de *imprinting* paterno em humanos é a **mola hidatiforme** (Fig. 7.16), que é caracterizada pelo superdesenvolvimento dos tecidos trofoblásticos e pelo extremo subdesenvolvimento do embrião. Essa condição pode resultar da fertilização de

um óvulo por dois espermatozoides e a consequente incapacidade do genoma materno do ovo de participar no desenvolvimento ou da duplicação de um pró-núcleo do espermatozoide em um óvulo “vazio”. Essa forma de desenvolvimento altamente anormal é consistente com a hipótese de que o *imprinting* paterno favorece o desenvolvimento do trofoblasto à custa do embrião.

Várias outras síndromes também são baseadas no *imprinting* parental. A **síndrome de Beckwith-Wiedemann**, caracterizada pelo supercrescimento fetal e pelo aumento da incidência de câncer na infância, foi mapeada para a região imprintada do cromossomo 11, que contém os genes para o fator de crescimento semelhante à insulina II (IGF-II, que promove a proliferação celular) e o H19 (um supressor de crescimento). Ela ocorre quando ambos os alelos do gene *IGF2* expressam um padrão de *imprinting* paterno. Outro exemplo instrutivo envolve a deleção de regiões do braço longo do cromossomo 15, especificamente envolvendo o gene *UBE3A*. Crianças de ambos os sexos que herdam a deleção materna desenvolvem a **síndrome de Angelman**, que inclui grave retardo mental, convulsões e ataxia. Uma criança que herda uma deleção paterna da mesma região desenvolve a **síndrome de Prader-Willi**, caracterizada por obesidade, baixa estatura, hipogonadismo, lábio superior curvado e retardo mental leve.

Inativação do Cromossomo X

Outro exemplo da desigualdade da expressão genética durante o desenvolvimento inicial é o padrão de inativação do cromossomo X nos embriões femininos. É bem conhecido a partir de estudos citogenéticos que um dos dois cromossomos X nas células das mulheres é inativo pela condensação extrema. Isso é a base para a **cromatina sexual**, ou **corpúsculo de Barr**, que pode ser vista nas células das mulheres, mas não nas células dos homens normais. A finalidade da inativação do cromossomo X é a compensação de dosagem, ou a preservação das células de um excesso de produtos gênicos do cromossomo X.

A inativação do cromossomo X é iniciada no **centro de inativação do X**, um locus único no cromossomo X. O *XIST* (inativação específica de transcrição-X, do inglês *X-inactive specific transcript*), um dos genes no centro de inativação do X, produz um grande RNA sem potencial de codificação de proteínas. O RNA do *XIST* permanece no núcleo e cobre todo o cromossomo X inativo, portanto, não permitindo qualquer outra transcrição a partir daquele cromossomo. No cromossomo X inativo, o gene *XIST* não é metilado e é expresso, enquanto no cromossomo X ativo, esse gene é metilado e silencioso.

Os estudos genéticos mostram uma complexa história ontogenética da inativação do cromossomo X (**Fig. 3.9**). No zigoto feminino, ambos os cromossomos X são transcricionalmente inativos, embora não pelas ações do *XIST*, por causa da inativação global da transcrição no embrião no início da clivagem. No estágio de quatro células e no estágio de mórula, o cromossomo X derivado do pai torna-se inativo como resultado do *imprinting parental*. Em seguida, conforme o embrião forma o blastocisto, o cromossomo X derivado do pai permanece inativo no trofoblasto e no hipoblasto (**Fig. 5.1**), mas, no interior das células da massa celular interna, ambos os cromossomos X tornam-se ativos.

Conforme as células da massa celular interna começam a se diferenciar, as células somáticas são submetidas aleatoriamente à inativação permanente do cromossomo X baseada no XIST, tanto do cromossomo X materno como do paterno. Dentro da linhagem das células germinativas, a ativação de ambos os cromossomos X ocorre durante a primeira divisão meiótica.

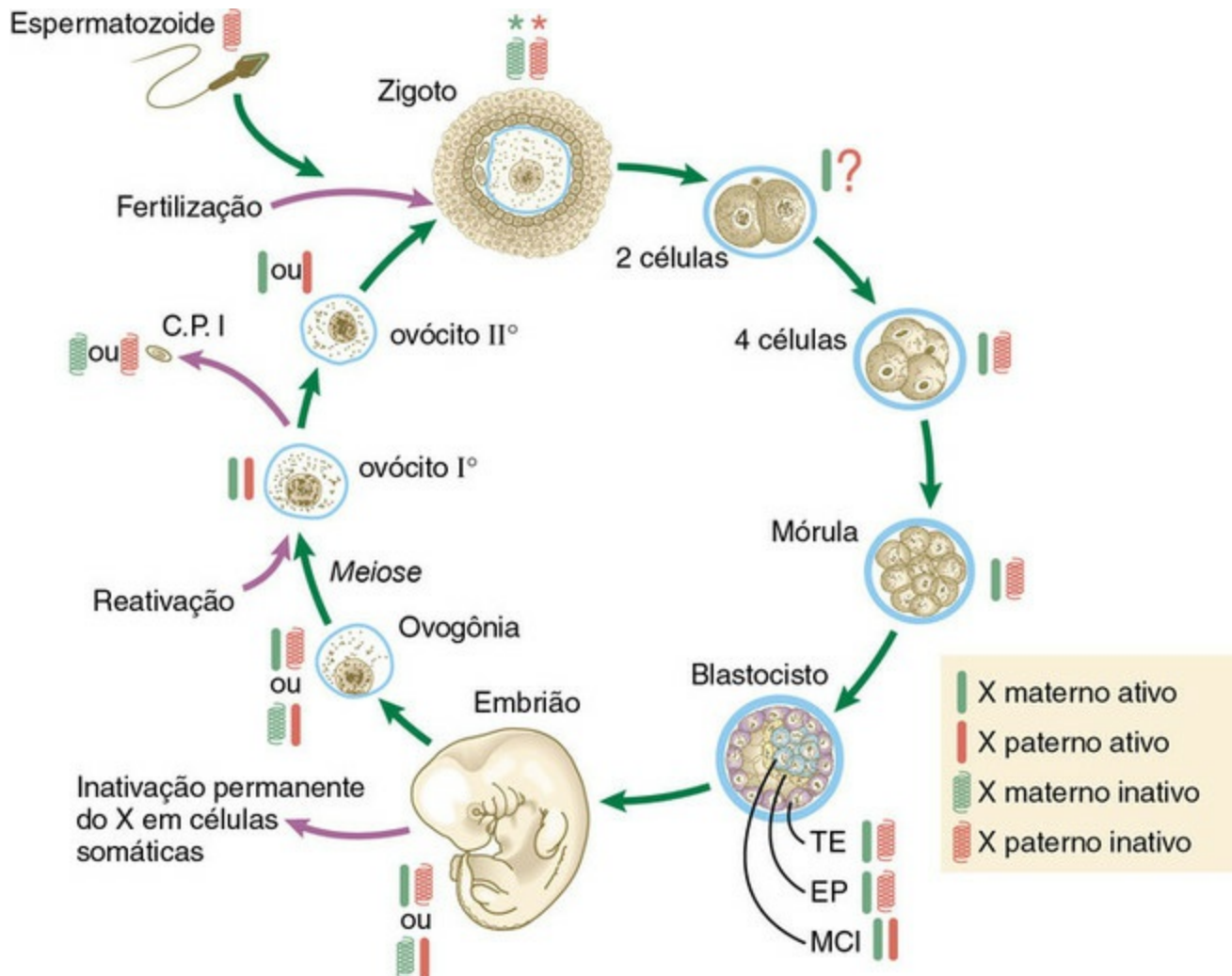


FIG. 3.9 Inativação e reativação do cromossomo X durante o ciclo de vida dos mamíferos. Os símbolos vermelho e verde se referem à inativação do cromossomo X derivado do pai (vermelho) e da mãe (verde). MCI, massa celular interna; C.P. I, primeiro corpo polar; EP, o endoderme primitivo (extraembrionário); TE, trofotoderme. (Baseado em Gartler SM, Riggs AD: *Annu Rev Genet* 17:155-190, 1983; e Thorvaldsen JL, Verona RI, Bartolomei MS: *Dev Biol* 298:344- 353, 2006.)

Propriedades do Desenvolvimento dos Embriões em Clivagem

A embriogênese inicial dos mamíferos é considerada um processo altamente regulado. A **regulação** é a capacidade de um embrião ou órgão primordial produzir uma estrutura normal se partes forem removidas ou adicionadas.* Em nível celular, isso significa que o destino das células em um sistema regulador não é irremediavelmente fixo, e as células ainda podem responder a estímulos ambientais. Como a determinação dos blastômeros

para diferentes linhagens celulares é uma das principais características do desenvolvimento dos mamíferos, é importante identificar os fatores ambientais que estão envolvidos.

Das técnicas experimentais utilizadas para mostrar as propriedades reguladoras dos embriões iniciais, a mais simples é separar os blastômeros de embriões em estágios iniciais de clivagem e determinar se cada um pode dar origem a um embrião completo. Esse método foi usado para mostrar que blastômeros individuais de embriões de duas células e às vezes de quatro células podem formar embriões normais, embora os blastômeros dos estágios tardios não possam fazê-lo. Em estudos em mamíferos, uma célula individual é mais comumente retirada do embrião no estágio inicial de clivagem e injetada na blastocle de um hospedeiro geneticamente diferente. Tais células injetadas tornam-se incorporadas ao embrião hospedeiro, para formar **quimeras** ou **mosaicos** celulares. Quando os blastômeros doadores, geneticamente diferentes, são injetados em embriões hospedeiros, as células doadoras podem ser identificadas por análises histoquímicas ou citogenéticas, e o seu destino (os tecidos que elas formam) pode ser determinado. Os experimentos de **mapeamento de destino** são importantes em embriologia porque possibilitam seguir o caminho ao longo do qual uma determinada célula pode se diferenciar. Os experimentos de mapeamento de destino mostraram que todos os blastômeros de um embrião de camundongo de oito células permanecem **totipotentes**; isto é, elas permanecem com a capacidade para formar qualquer tipo celular no corpo. Mesmo no estágio de clivagem de 16 células, alguns blastômeros são capazes de produzir uma progênie que é encontrada tanto nas linhagens da massa celular interna como na trofoblástica.

Outra forma de mostrar as propriedades reguladoras dos embriões iniciais de mamíferos é dissociar embriões de camundongo em blastômeros separados e combinar os blastômeros de dois ou três embriões ([Fig. 3.10](#)). Os blastômeros combinados logo se agregam e se reorganizam para se tornarem um único grande embrião, que passa a se tornar um **camundongo tetraparental** ou **hexaparental** aparentemente normal. Por meio de várias técnicas que produzem embriões quiméricos, é possível combinar blastômeros para produzir quimeras interespecies (p. ex., uma ovelha-cabra). É provável que muitos mosaicos (**quimeras**) genéticos humanos, mais comumente reconhecidos quando algumas regiões do corpo são masculinas e outras são femininas, seja o resultado da fusão de dois embriões iniciais de gêmeos fraternos. Outras possibilidades para o quimerismo envolvem a troca de células por meio de conexões vasculares comuns.

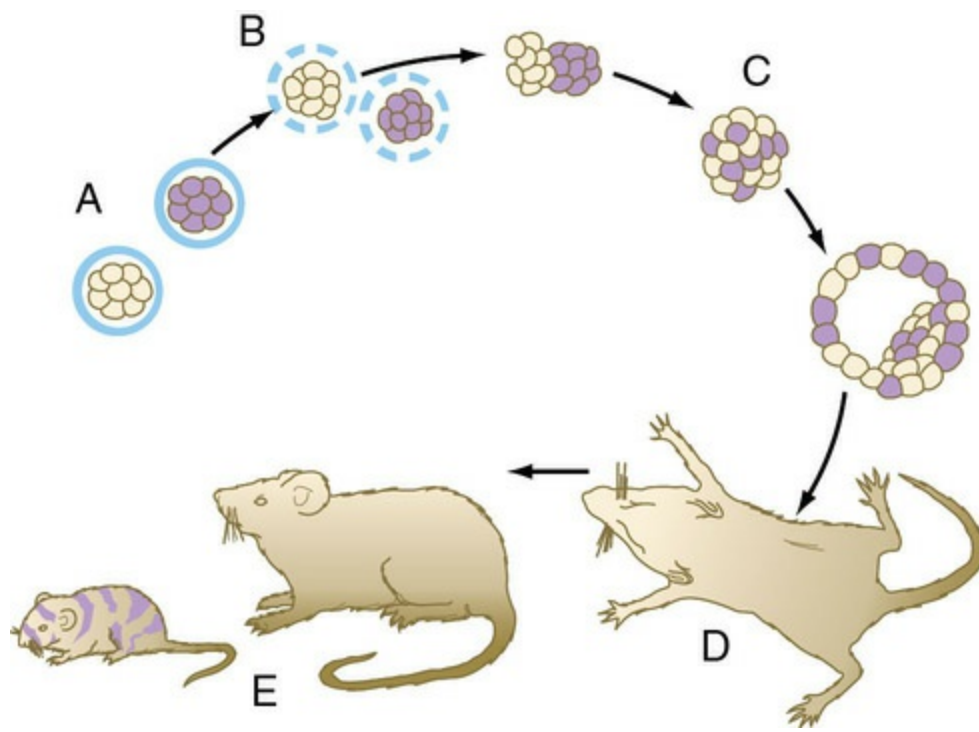


FIG. 3.10 Procedimento para a produção de embriões tetraparentais.

A, Estágios de clivagem de duas linhagens diferentes de camundongos. B, Remoção da zona pelúcida (*círculos tracejados*). C, Fusão dos dois embriões. D, Implantação dos embriões em uma mãe adotiva. E, Prole quimérica obtida a partir dos embriões implantados.

Uma questão significativa na embriologia inicial de mamíferos é se qualquer um dos três eixos principais do corpo é representado no óvulo ou no embrião inicial. As pesquisas em embriões de camundongo resultaram em pontos de vista dramaticamente diferentes. De acordo com um ponto de vista, a posição do segundo corpo polar, que após a fertilização é tipicamente encontrado alinhado com o primeiro plano de clivagem, é um marcador para o futuro eixo anteroposterior. Isso sugeriria que o óvulo antes ou logo após a fertilização possui pelo menos um eixo pré-determinado, como é o caso em muitos animais. Com base na fotografia de intervalo de tempo, um ponto de vista contrário postula que não existe plano axial pré-determinado no interior do óvulo, e o plano da primeira divisão de clivagem encontra-se perpendicular a uma linha traçada entre as posições finais dos pró-núcleos masculino e feminino. Similarmente, os dados experimentais contraditórios não permitiram aos pesquisadores determinar se existe alguma relação pré-determinada entre as estruturas no embrião de duas ou quatro células e o eixo corporal definitivo que se torna aparente no momento do início da gastrulação. A maior parte das evidências sugere que o embrião inicial de mamífero é um sistema altamente regulado e que os eixos corporais não se tornam fixos até o final da clivagem ou o início da gastrulação.

Manipulações Experimentais dos Embriões em Clivagem

Muito do conhecimento sobre as propriedades do desenvolvimento dos embriões iniciais de mamíferos é resultado de técnicas mais recentes desenvolvidas para manipulá-los experimentalmente. Tipicamente, a utilização dessas técnicas deve ser combinada com outras técnicas que foram designadas para a fertilização *in vitro*, cultura de embrião e

transferência de embrião ([Capítulo 2](#)).

As estratégias clássicas para a investigação das propriedades do desenvolvimento dos embriões são: (1) remover uma parte e determinar a forma como o restante do embrião compensa a perda (tais experimentos são chamados de **experimentos de deleção** ou **ablação**) e (2) adicionar uma parte e determinar a forma como o embrião integra o material adicionado ao seu plano geral do corpo (tais experimentos são chamados de **experimentos de adição**). Embora alguns experimentos de deleção tenham sido feitos, a estratégia dos experimentos de adição provou ser mais produtiva no esclarecimento dos mecanismos que controlam a embriogênese em mamíferos.

Os experimentos de deleção e adição de blastômeros ([Fig. 3.11](#)) demonstraram convincentemente a natureza reguladora (isto é, a forte tendência para o sistema ser restituído na sua totalidade) dos embriões iniciais de mamíferos. Esse conhecimento é importante para entender porque a exposição de embriões iniciais de mamíferos às influências ambientais desfavoráveis tipicamente resulta tanto em morte como em um embrião normal.

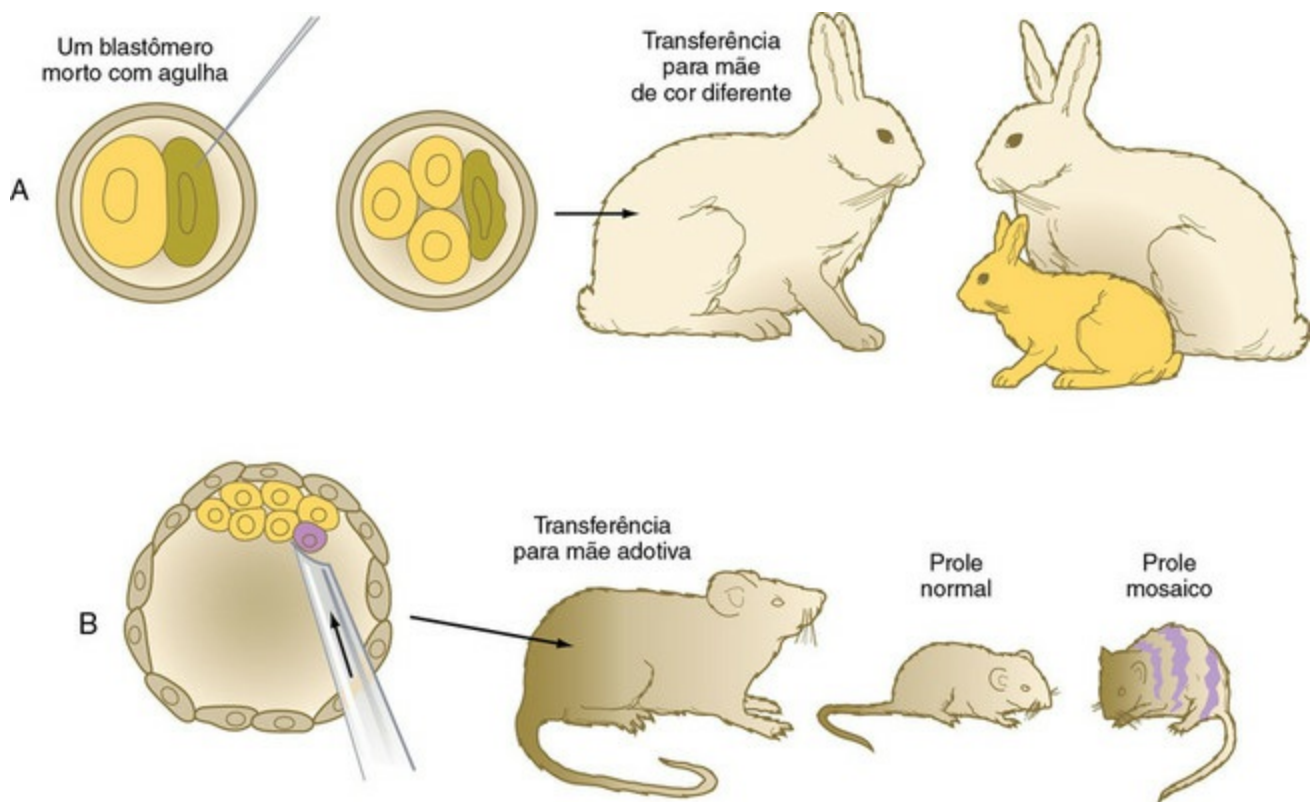


FIG. 3.11 Experimentos de adição e deleção de blastômeros.

A, Se um blastômero é morto com uma agulha, e o embrião é transferido para uma mãe de coloração diferente, uma prole normal é produzida com a coloração do embrião danificado experimentalmente. **B**, Se um blastômero de uma linhagem diferente é introduzido em um blastocisto, uma prole mosaico é produzida com a cor marcante característica da linhagem do blastômero introduzido.

Uma das técnicas experimentais mais eficientes foi a injeção de células marcadas geneticamente ou artificialmente na cavidade blastocística de um embrião hospedeiro ([Fig. 3.11B](#)). Essa técnica foi usada para mostrar que as células adicionadas tornam-se

normalmente integradas ao corpo do embrião hospedeiro, assim fornecendo evidências adicionais para a regulação embrionária. Uma utilização igualmente eficiente dessa técnica foi no estudo de linhagens celulares no embrião inicial. Pela identificação da progênie das células marcadas injetadas, os investigadores foram capazes de determinar a potência de desenvolvimento das células doadoras.

Uma técnica que fornece uma grande compreensão sobre os mecanismos de controle genético do desenvolvimento dos mamíferos é a produção de **embriões transgênicos**. Os embriões transgênicos (geralmente camundongos) são produzidos pela injeção direta de DNA estranho no pró-núcleo dos zigotos (**Fig. 3.12A**). O DNA, geralmente um DNA recombinante para um gene específico, pode ser fundido a um elemento regulador diferente que pode ser controlado pelo investigador.

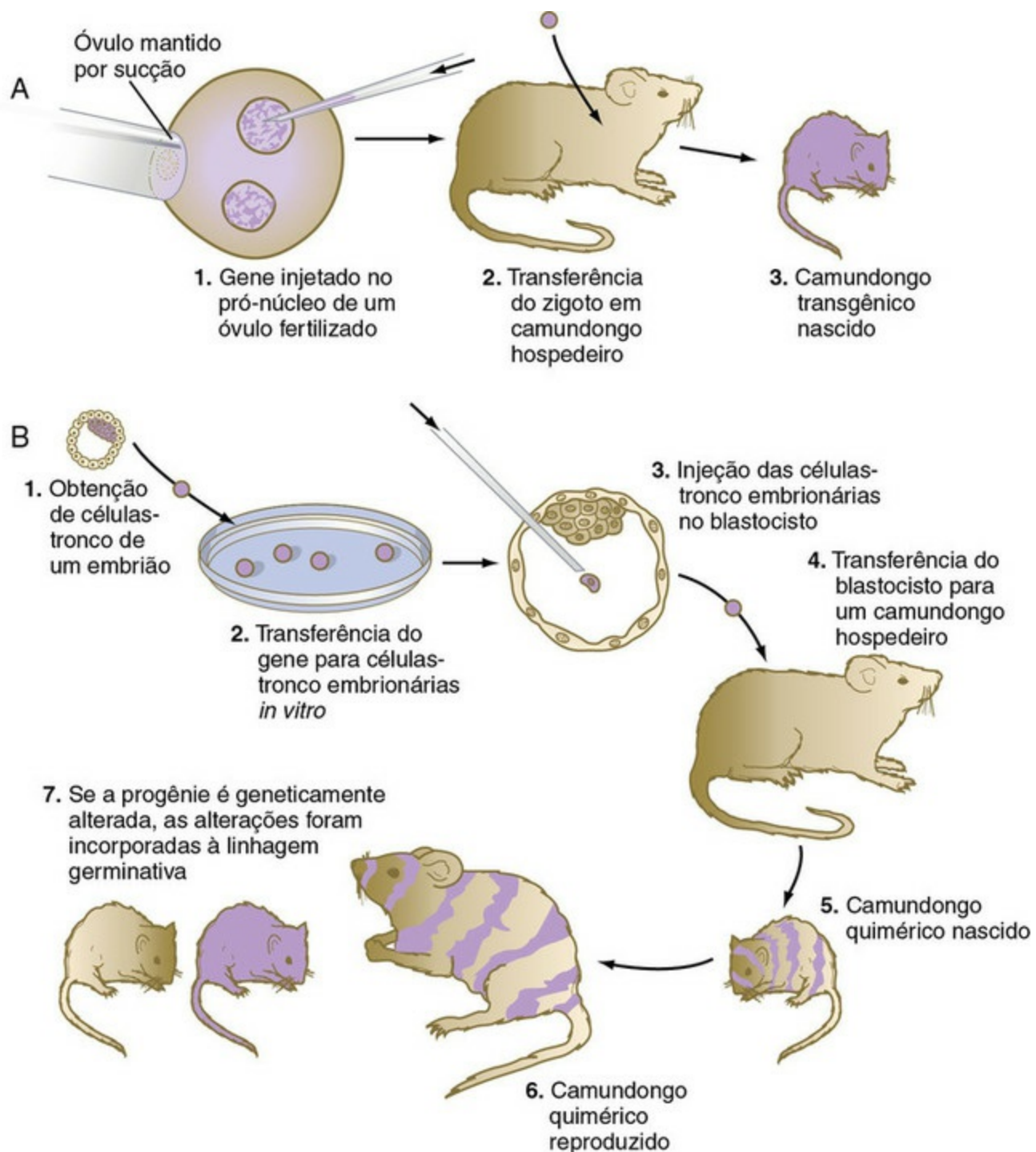


FIG. 3.12 **A**, Procedimento para a criação de camundongos transgênicos através da injeção pró-nuclear. **B**, Procedimento para a inserção de genes em camundongos pela sua introdução primeiro em células-tronco embrionárias e em seguida pela inserção das células-tronco transferidas em outro blastocisto normal.

Os camundongos transgênicos podem ser criados pela injeção do gene do hormônio de crescimento de rato acoplado a uma região promotora metalotioneína (MT-I) no pró-núcleo dos zigotos de camundongos. Os zigotos injetados são transplantados para o útero de uma mãe adotiva, que dá à luz camundongos transgênicos com aparência normal. Mais tarde na vida, quando esses camundongos transgênicos são alimentados com uma dieta rica em zinco, que estimula a região promotora MT-I, o gene do hormônio de crescimento de rato é ativado e faz com que o fígado produza grandes quantidades do polipeptídio do hormônio do crescimento. A função do gene transplantado é óbvia; sob a influência do hormônio de crescimento de rato que eles produziram, os camundongos transgênicos crescem para um tamanho muito maior do que suas ninhadas normais (**Fig. 3.13**).



FIG. 3.13 Fotografia de dois camundongos de 10 semanas de idade. O camundongo da esquerda (camundongo normal) pesa 21,2 g. O camundongo da direita (um descendente transgênico do camundongo normal) porta um gene codificante de rato para o hormônio de crescimento. Ele pesa 41,2 g. (De Palmiter RD and others: *Nature* 300:611-615, 1982.)

Além de adicionar genes ao embrião, diversas técnicas eficientes foram desenvolvidas para inativar genes específicos ou os produtos gênicos. Em nível do DNA, atualmente é comum **nocautear** um gene de interesse como uma forma de determinar as suas funções no desenvolvimento normal. Alguns genes têm funções múltiplas em vários períodos e em diversos tecidos ao longo da embriogênese. A sua função no desenvolvimento inicial

pode ser tão crítica que na ausência de sua função o embrião morre mesmo em estágios iniciais como a gastrulação. Para lidar com esse problema, as técnicas foram concebidas para interferir com promotores tecido-específico, de modo que a função de um gene em um determinado órgão (p. ex., o olho) possa ser interrompida no primórdio dessa estrutura isolada. Outras técnicas operam no nível de RNA. Por exemplo, o RNAi (RNA de interferência) não codificante, injetado em um embrião, derruba, em vez de bloquear, a expressão gênica. Ao nível proteico, moléculas receptoras não funcionais, construídas geneticamente, injetadas no embrião podem deslocar os seus homólogos normais e se ligar a uma molécula sinalizadora sem a capacidade de transdução de sinal no interior da célula. Existem situações em que cada uma dessas técnicas é particularmente útil na investigação de uma questão no desenvolvimento.

Alguns tipos de gemelidade representam um experimento natural que mostra a natureza altamente reguladora dos embriões iniciais de humanos, como descrito na [Correlação Clínica 3.2](#).

Correlação clínica 3.2 Gemelidade

Alguns tipos de formação de gêmeos representam uma experiência natural que mostra a natureza altamente reguladora dos embriões iniciais de humanos. Nos Estados Unidos, cerca de uma gravidez em 90 resulta em gêmeos, e uma em 8 mil resulta em trigêmeos. Do número total de gêmeos nascidos, aproximadamente dois terços são gêmeos **fraternos**, ou **dizigóticos**, e um terço são gêmeos **idênticos**, ou **monozigóticos**. Gêmeos dizigóticos são o produto da fertilização de dois ovócitos ovulados, e o mecanismo da sua formação envolve o controle endócrino da ovulação. Os gêmeos monozigóticos e alguns trigêmeos são o produto de um único ovócito fertilizado. Eles se originam da subdivisão e divisão de um único embrião. Embora os gêmeos monozigóticos possam teoricamente se originar da divisão de um embrião de duas células, é mais comumente aceito que a maioria se origina da subdivisão da massa celular interna em um blastocisto, ou possivelmente, até mesmo da divisão do epiblasto epitelial poucos dias depois ([Fig. 3.14](#)). Como a maioria dos gêmeos monozigóticos é normal, os embriões iniciais humanos obviamente podem ser subdivididos, e cada componente regula a formação de um embrião normal. Inferências sobre a origem e as relações dos nascimentos múltiplos podem ser feitas a partir da disposição das membranas extraembrionárias no momento do nascimento ([Capítulo 7](#)).

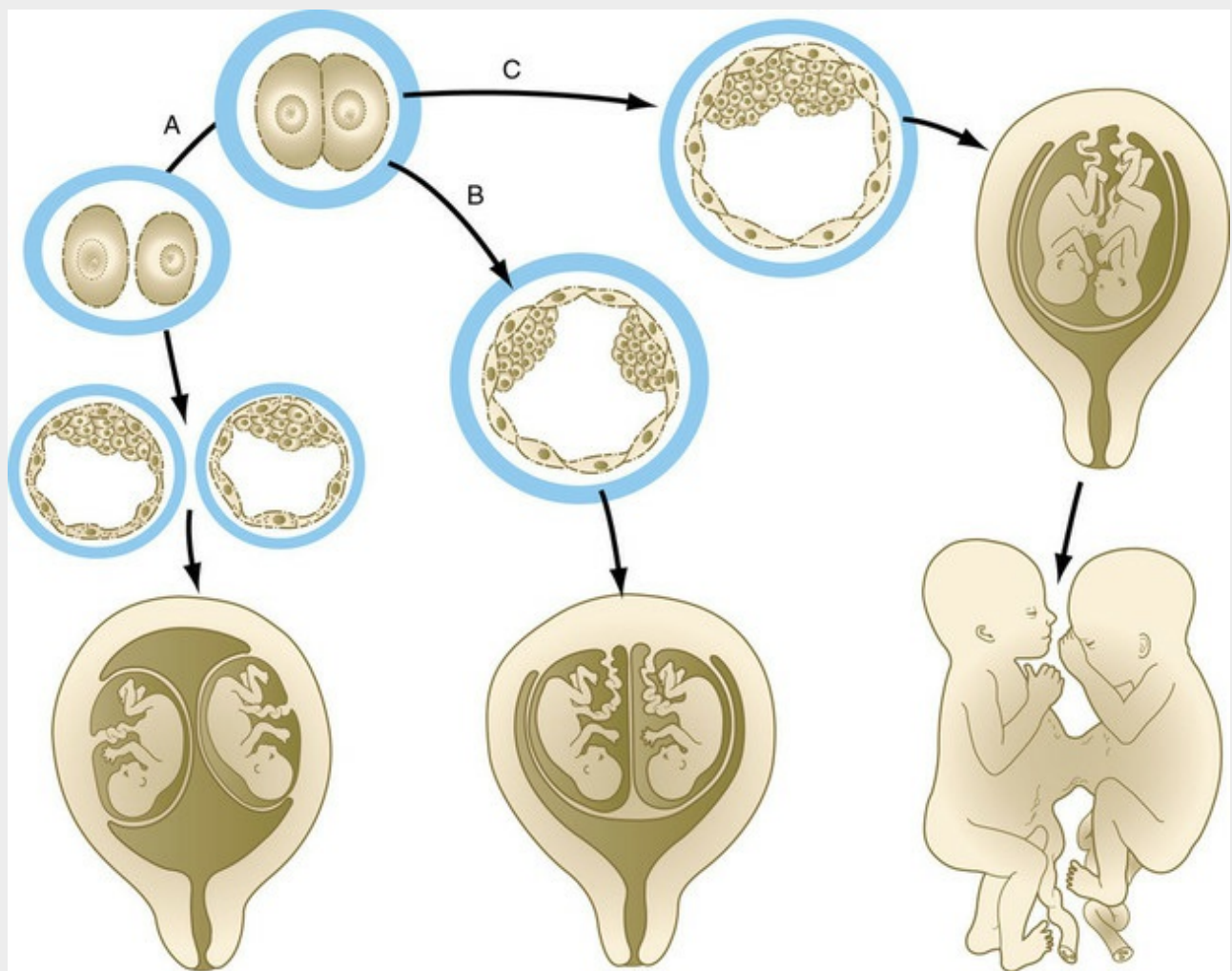


FIG. 3.14 Maneiras de formação de gêmeos monozigóticos.

A, Clivagem de um embrião inicial, com cada metade se desenvolvendo como um embrião completamente separado. **B**, Divisão da massa celular interna de um blastocisto e a formação de dois embriões incluídos em um trofoblasto comum. Esta é a maneira mais comum de gêmeos. **C**, Se a massa celular interna não se separa completamente, ou se partes da massa celular interna se reúnem secundariamente, pode resultar em gêmeos conjugados.

Aparentemente, entre muitos pares de gêmeos, um membro não sobrevive ao nascimento. Isso é um reflexo do crescente reconhecimento de que talvez a maioria dos conceptos não sobreviva. De acordo com algumas estimativas, um em oito nascidos vivos é um membro sobrevivente de um par de gêmeos. Quadrigêmeos ou ordens superiores de nascimentos múltiplos ocorrem muito raramente. Em anos anteriores, esses poderiam ser combinações de ovulações múltiplas e divisões de embriões individuais. Na era moderna da tecnologia reprodutiva, a maioria dos nascimentos múltiplos, às vezes até séptuplos, pode ser atribuída aos efeitos colaterais de fármacos para a fertilização ingeridos pela mãe.

A separação de partes de um embrião às vezes é incompleta, e embora dois embriões se formem, eles são unidos por uma ponte de tecido de proporções variadas. Quando isso ocorre, os gêmeos são chamados de **gêmeos conjugados** (às vezes coloquialmente chamados de *gêmeos Siameses*). A extensão da ligação entre os gêmeos varia de uma conexão relativamente fina no tórax ou nas costas até uma fusão maciça ao longo de grande parte do eixo do corpo. Exemplos da grande variedade de tipos de gêmeos conjugados são ilustrados nas **Figuras 3.15 e 3.16**. Com a crescente sofisticação das

técnicas cirúrgicas, os gêmeos com graus mais complexos de fusão podem ser separados. Uma variedade muito menos comum de gêmeos conjugados é o **gêmeo parasita**, no qual uma porção muito menor, mas muitas vezes notavelmente completa do corpo, sobressai a partir do corpo do outro gêmeo hospedeiro normal ([Fig. 3.17](#)). Os locais comuns de ligação dos gêmeos parasitas são a região oral, o mediastino e a pelve. O mecanismo dos gêmeos conjugados não foi mostrado diretamente por experimentos, mas possíveis explicações teóricas são a fusão secundária parcial de partes originalmente separadas da massa celular interna ou a formação de duas linhas primitivas em um único embrião ([Capítulo 5](#)).

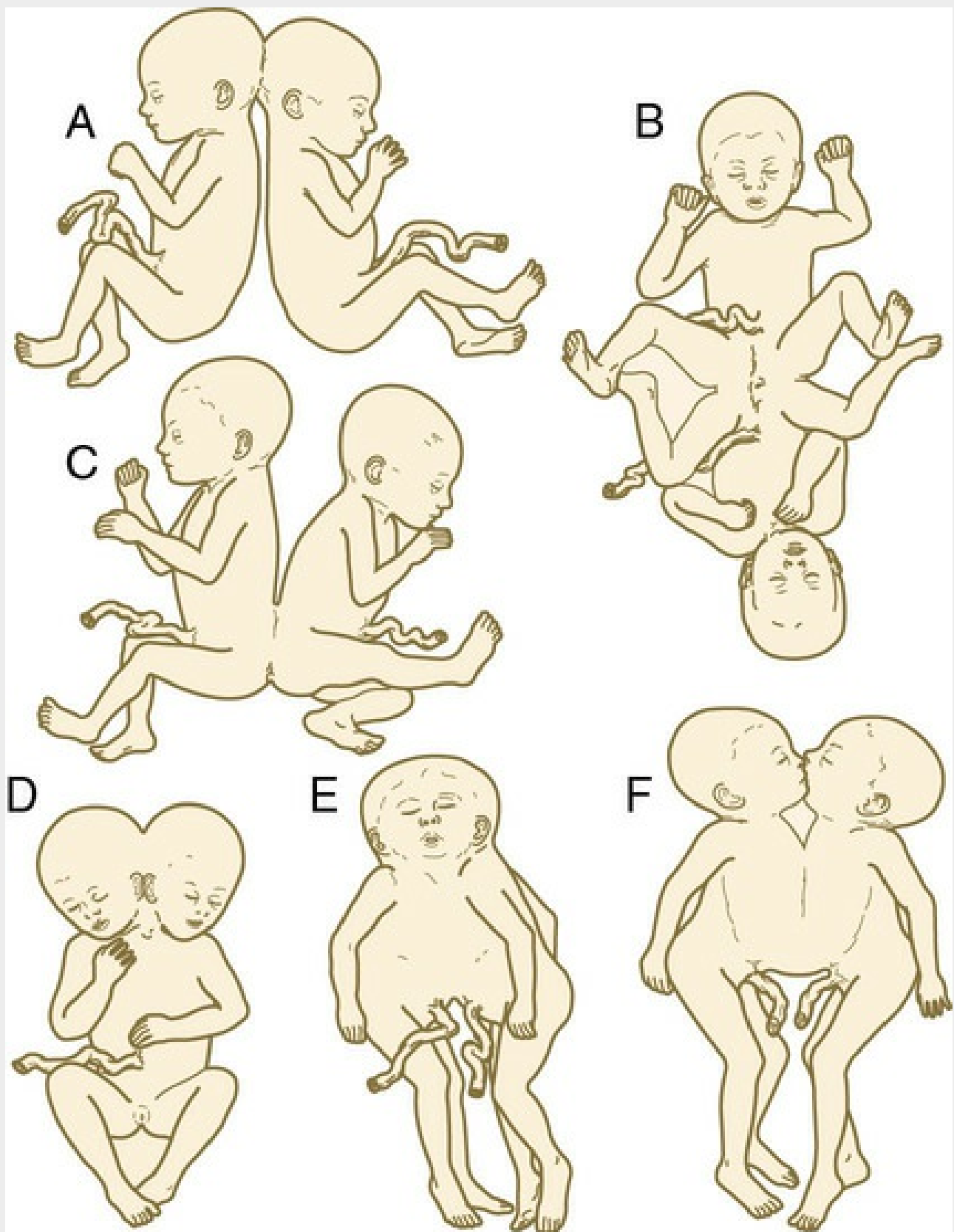


FIG. 3.15 Tipos de gêmeos conjugados.

A, Fusão cabeça com cabeça (cefalópagos). **B** e **C**, Fusão nádega com nádega (pigópagos). **D**, Fusão maciça da cabeça e do tronco que resulta em uma redução no número de apêndices e um único cordão umbilical. **E**, Fusão envolvendo cabeça e tórax (cefalotoracópagos). **F**, Fusão tórax com tórax (toracópagos).



FIG. 3.16 **A**, Gêmeos conjugados com ampla ligação do tronco (toracópagos). **B**, Trato intestinal dissecado dos mesmos gêmeos mostrando a fusão parcial do intestino delgado e a simetria da imagem de espelho dos estômagos. (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)



FIG. 3.17 Gêmeo parasita surgindo da região pélvica do gêmeo hospedeiro. Uma perna bem definida e algum cabelo podem ser observados no gêmeo parasita. (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

Um fenômeno frequentemente encontrado em gêmeos conjugados é uma reversão da simetria dos órgãos de um dos gêmeos do par (Fig. 3.16B). Tais reversões de simetria são comuns em órgãos duplicados ou embriões inteiros. Mais de um século atrás, esse fenômeno foi registrado em uma grande variedade de situações biológicas e foi incorporado no que é atualmente chamado de **regra de Bateson**, que indica que, quando estruturas duplicadas são unidas durante os estágios críticos do desenvolvimento, uma estrutura é a imagem espelho da outra. Apesar do longo reconhecimento desse fenômeno, somente em anos recentes houve algum entendimento do mecanismo responsável pela reversão da simetria.

Células-tronco e Clonagem

Um grande avanço na pesquisabiomédica, na virada do século XXI, foi a constatação de que certas células (**células-tronco**) em embriões humanos e em adultos têm a capacidade para se desenvolver em uma variedade de tipos celulares e tecidos em resposta a ambientes específicos. Em embriões, as células-tronco podem ser derivadas da massa

celular interna (**células-tronco embrionárias [células TE]**) ou das células germinativas primordiais (**células germinativas embrionárias**). Em adultos, as células-tronco são isoladas a partir de tecidos tão diversos como a medula óssea, o musculoesquelético, o tecido cerebral e o tecido adiposo. Independentemente da sua origem, as células-tronco são mantidas e propagadas em um estado indiferenciado em cultura. Caracteristicamente, as células-tronco expressam *oct-4*, *sox-2* e *nanog* (p. 42), que estão envolvidos na manutenção do estado indiferenciado.

Em resposta a combinações específicas de agentes exógenos (p. ex., coquetel de fatores de crescimento) adicionados ao meio de cultura, as células-tronco podem ser induzidas a se diferenciarem em tipos celulares adultos específicos, por exemplo, células vermelhas e brancas do sangue, neurônios, musculoesquelético e cardíaco, ou cartilagem. Quando introduzidas em tecidos vivos, os fatores locais pouco definidos podem direcionar a diferenciação de células-tronco adultas ou embrionárias em tipos celulares adultos específicos. Essas técnicas têm um grande potencial para o tratamento de uma variedade de condições, incluindo diabetes, parkinsonismo, doenças sanguíneas e lesão da medula espinhal, mas muitos fatores complicadores (p. ex., rejeição imunológica das células implantadas) devem ser tratados antes dessas técnicas tornarem-se práticas e seguras para o uso em humanos.

Um desenvolvimento importante na tecnologia de células-tronco foi a produção de **células-tronco pluripotentes induzidas (células IPS)** a partir de células somáticas de adultos. Se genes característicos de células-tronco embrionárias (p. ex., *oct-4*, *sox-2* e *nanog*) são introduzidos em uma célula adulta diferenciada (p. ex., fibroblasto), a célula então assumirá as propriedades de uma célula-tronco embrionária. Como uma célula-tronco embrionária, uma célula-tronco criada artificialmente que é exposta a um ambiente apropriado será capaz de se diferenciar em uma grande variedade de outros tipos de células adultas. Essa técnica tem grande potencial para o tratamento paciente-específico. Por exemplo, no tratamento de uma doença genética caracterizada pela incapacidade de produzir uma molécula específica, as células de um paciente poderiam ser convertidas em células IPS, submetidas ao tratamento de correção gênica, e então reintroduzidas no corpo da pessoa. Sob condições ideais, as células IPS introduzidas começariam a produzir a molécula deficiente. A **clonagem**, que é frequentemente confundida com a tecnologia de célula-tronco, consiste em fusionar ou introduzir uma célula adulta ou núcleo em um ovócito anucleado e possibilitar que a célula híbrida se desenvolva em um embrião e, por último, amadureça em um adulto. Embora as formas de clonagem sejam realizadas com sucesso desde 1960, a criação da ovelha Dolly em 1996 foi a maior influência na imaginação do público. A clonagem não é facilmente realizada, e há uma incidência significativa de desenvolvimentos anormais entre os indivíduos clonados.

A tecnologia da clonagem e das células-tronco trouxe à luz questões éticas e sociais significativas. Por exemplo, as células-tronco embrionárias humanas foram introduzidas em blastocistos de camundongos em uma tentativa de determinar as influências que controlam a sua diferenciação. Será fascinante observar como essas questões serão resolvidas, pois todos os seus lados têm implicações profundas.

A engenharia genética de genes específicos é possível em células TE. Quando tais células manipuladas geneticamente são introduzidas em blastocistos, elas podem se tornar incorporadas em um embrião hospedeiro ([Fig. 3.12B](#)). Se a progênie de uma célula TE geneticamente produzida se tornar incorporada em uma linhagem germinativa, a característica genética pode ser passada para as gerações subsequentes.

Transporte do Embrião e Implantação

Mecanismos de Transporte pela Tuba Uterina

Todo o período de clivagem inicial ocorre enquanto o embrião está sendo transportado do local da fertilização para o seu local de implantação no útero ([Figura 2.2](#)). É cada vez mais evidente que o embrião inicial e o trato reprodutivo feminino influenciam um ao outro durante esse período de transporte. Uma dessas influências é o **fator inicial de gravidez**, uma molécula da família das proteínas de choque térmico e homóloga à chaperonina 10, uma proteína intramitocondrial. O fator inicial de gravidez, que é detectável no sangue materno dentro de 36 a 48 horas após a fertilização, é um imunossupressor e é postulado para fornecer proteção imunológica ao embrião. Embora esse fator seja produzido pelo embrião, sua presença no soro parece resultar da sua síntese e secreção pelo ovário. Como o teste para essa proteína é incômodo, não foi encontrada ampla utilização em testes de gravidez.

No início da clivagem, o zigoto ainda está coberto pela zona pelúcida e pelas células da corona radiata. A corona radiata é perdida dentro de 2 dias do início da clivagem. A zona pelúcida permanece intacta, porém, até o embrião alcançar o útero.

O embrião permanece na porção de ampola da tuba uterina por aproximadamente 3 dias. Ele então atravessa a porção de istmo da tuba em menos de 8 horas. Sob a influência da progesterona, a junção uterotubária relaxa, assim permitindo que o embrião entre na cavidade uterina. Alguns dias mais tarde (6 a 8 dias após a fertilização), o embrião implanta na porção média da parede superior do útero.

Zona Pelúcida

Durante todo o período da ovulação até a entrada na cavidade uterina, o óvulo e o embrião são cercados pela zona pelúcida. Durante esse tempo, a composição da zona muda, por contribuições dos blastômeros e dos tecidos reprodutivos maternos. Essas mudanças facilitam o transporte e a diferenciação do embrião. Após o embrião alcançar a cavidade uterina, ele começa a perder a zona pelúcida na preparação para a implantação. Isso é acompanhado por um processo chamado de **eclosão do blastocisto**. Uma pequena região da zona pelúcida, geralmente diretamente sobre a massa celular interna nos primatas, se dissolve, e o blastocisto emerge do orifício. Em roedores, a eclosão do blastocisto é realizada pela ação das enzimas cisteína protease que são liberadas das longas extensões das microvilosidades (**projeções do trofotoderme**) que fazem saliência a partir da superfície das células trofoblásticas. Durante um intervalo de tempo limitado (4 horas em roedores), a zona pelúcida nessa área é digerida, e o embrião começa a se projetar. No útero, as projeções do trofotoderme, em seguida, fazem contato com as células epiteliais endometriais conforme começa o processo de implantação. A atividade enzimática em torno de todo o trofoblasto logo começa a dissolver o resto da zona pelúcida. Somente alguns espécimes de embriões humanos foram tomados *in vivo* a

partir do período imediatamente anterior à implantação, mas estudos *in vitro* de embriões humanos sugerem um mecanismo semelhante, que provavelmente ocorre 1 a 2 dias antes da implantação (Fig. 3.3C). O Quadro 3.1 resume as funções da zona pelúcida.

Quadro 3.1 Resumo das Funções da Zona Pelúcida

1. Ela promove a maturação do ovócito e do folículo.
2. A zona pelúcida serve como uma barreira que normalmente permite somente um espermatozoide da mesma espécie ter acesso ao óvulo.
3. Ela inicia a reação acrossômica.
4. Após a fertilização, a zona pelúcida modificada impede qualquer espermatozoide adicional de alcançar o zigoto.
5. Durante os estágios iniciais da clivagem, ela atua como um filtro poroso pelo qual certas substâncias secretadas pela tuba uterina podem alcançar o embrião.
6. Como não possuem antígenos de histocompatibilidade (leucócitos humanos), a zona pelúcida serve como uma barreira imunológica entre a mãe e o embrião antigenicamente diferente.
7. Impede que os blastômeros do embrião em clivagem inicial se dissociem.
8. Facilita a diferenciação das células trofoblásticas.
9. Normalmente impede a implantação prematura do embrião em clivagem na parede da tuba uterina.

Implantação no Revestimento Uterino

Aproximadamente 6 a 7 dias após a fertilização, o embrião começa a fazer uma firme adesão com o revestimento epitelial do endométrio. Logo depois, ele afunda no estroma endometrial, e o seu local original de penetração no endométrio se fecha pelo epitélio, semelhante à cicatrização de uma lesão cutânea.

A implantação bem-sucedida necessita de um alto grau de preparação e coordenação pelo embrião e pelo endométrio (Tabela 3.1). As complexas preparações hormonais do endométrio que começaram no fim do período menstrual anterior, têm como objetivo proporcionar um ambiente celular e nutricional adequado para o embrião. Mesmo antes de o contato efetivo ser feito entre o embrião e o endométrio, o epitélio uterino secreta no líquido uterino certas citocinas e quimiocinas que facilitam o processo de implantação. Ao mesmo tempo, os receptores de citocinas aparecem na superfície do trofoblasto. A dissolução da zona pelúcida sinaliza a prontidão do embrião para começar a implantação.

Tabela 3.1
Estágios da Implantação Humana

Idade (Dias)	Evento no Desenvolvimento dos Embriões
5	Maturação do blastocisto
5	Perda da zona pelúcida do blastocisto

6?	Adesão do blastocisto ao epitélio uterino
6-7	Penetração epitelial
7½-9	Formação da placa trofoblástica e invasão do estroma uterino pelo blastocisto
9-11	Formação da lacuna juntamente com a erosão das artérias espiraladas no endométrio
12-13	Formação das vilosidades primárias
13-15	Vilosidade placentária secundária, formação do saco vitelino secundário
16-18	Formação das vilosidades ramificadas e de ancoragem
18-22	Formação das vilosidades terciárias

Modificado de Enders AC: Implantation, embryology. In *Encyclopedia of human biology*, vol 4, New York, 1991, Academic Press.

O primeiro estágio da implantação consiste na adesão do blastocisto expandido ao epitélio endometrial. A superfície apical das células epiteliais endometriais, hormonalmente condicionadas, expressa várias moléculas de adesão (p. ex., integrinas) que possibilitam que a implantação ocorra em um estreito tempo de 20 a 24 dias do ciclo menstrual ideal. Correspondentemente, as células trofoblásticas do blastocisto em pré-implantação também expressam moléculas de adesão na sua superfície. O blastocisto adere ao epitélio endometrial pela mediação dos ligantes de pontes. Alguns estudos salientaram a importância da citocina **fator inibidor de leucemia (LIF)** na superfície endometrial e dos receptores LIF no trofoblasto durante a implantação. Estudos *in vivo* e *in vitro* mostraram que a adesão do blastocisto ocorre na área acima da massa células interna (**polo embrionário**), um achado que sugere que a superfície do trofoblasto não é toda igual.

O próximo estágio da implantação é a penetração no epitélio uterino. Em primatas, o trofoblasto celular sofre mais uma etapa na sua diferenciação pouco antes do seu contato com o endométrio. Na área ao redor da massa celular interna, as células derivadas do trofoblasto celular (**citotrofoblasto**) se fusionam para formar um **sinciciotrofoblasto** multinucleado. Embora somente uma pequena área do sinciciotrofoblasto seja evidente no início da implantação, essa estrutura (às vezes chamada de **sintrofoblasto**) logo rodeia todo o embrião. Pequenas projeções do sinciciotrofoblasto se inserem entre as células do epitélio uterino. Elas se espalham pela superfície epitelial da lâmina basal, subjacente ao epitélio endometrial, para formar uma **placa trofoblástica** achatada. Dentro de quase um dia, as projeções sinciciotrofoblásticas da pequena placa trofoblástica começam a penetrar a lâmina basal. O sinciciotrofoblasto inicial é um tecido altamente invasivo, e rapidamente se expande e escava o seu caminho no estroma endometrial (**Fig. 3.18A e B**). Embora a invasão do sinciciotrofoblasto no endométrio seja obviamente mediada por enzimas, a base bioquímica em humanos não é bem entendida. Por volta de 10 a 12 dias após a fertilização, o embrião está completamente embebido no endométrio. O local da penetração inicial é inicialmente marcado por uma área nua ou um tampão acelular e posteriormente selado pelas células epiteliais uterinas em migração (**Fig. 3.18C e D**).

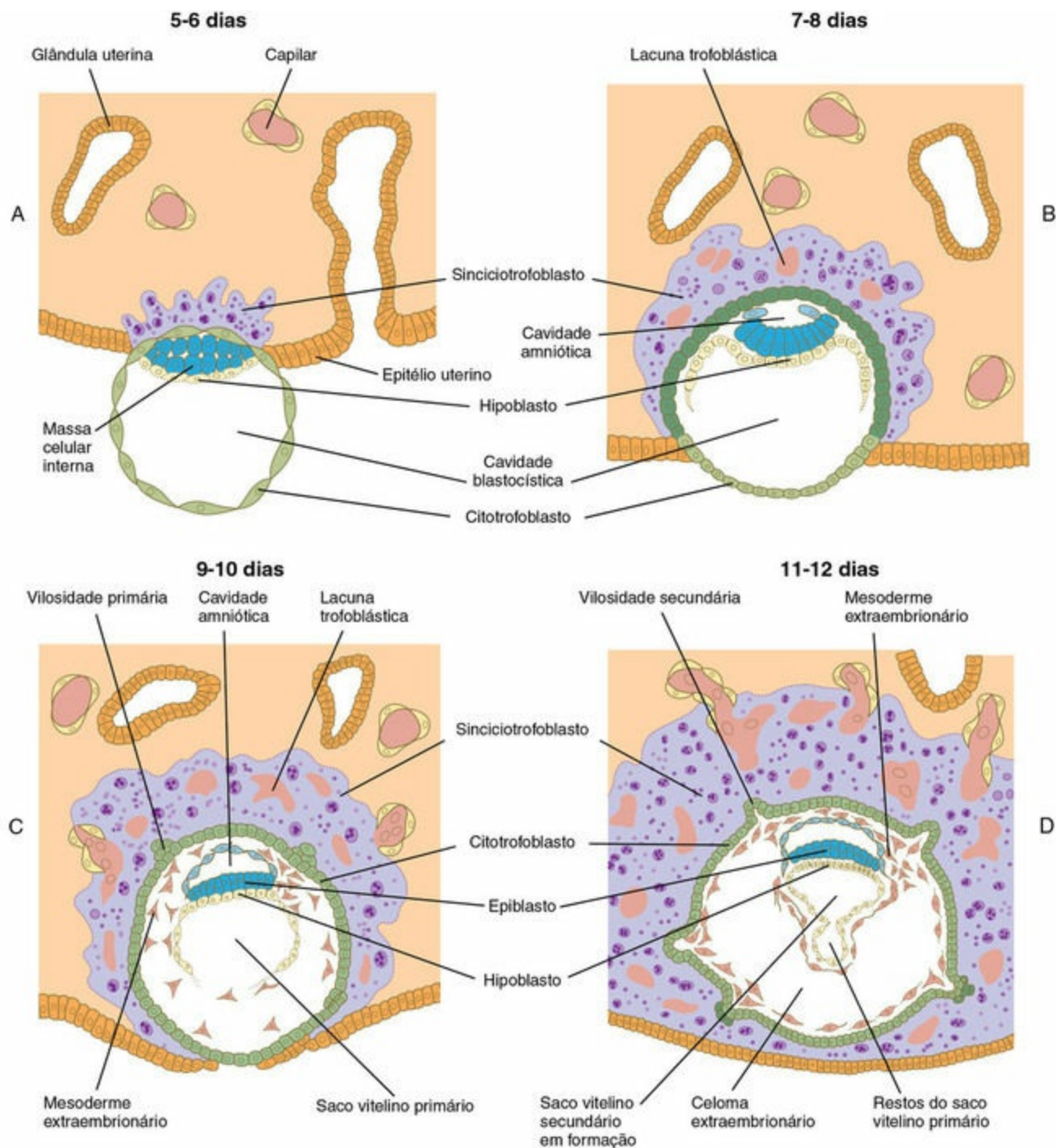


FIG. 3.18 Estágios principais na implantação de um embrião humano.

A, O sinciotrofoblasto está apenas começando a invadir o estroma endometrial. **B,** A maior parte do embrião está embebida no endométrio; há formação inicial da lacuna trofoblástica. A cavidade amniótica e o saco vitelino estão começando a se formar. **C,** A implantação está quase completa, as vilosidades primárias estão se formando, e o mesoderme extraembrionário está aparecendo. **D,** A implantação está completa; as vilosidades secundárias estão se formando.

Conforme a implantação inicial continua, as projeções do sinciotrofoblasto invasor envolvem partes dos vasos sanguíneos endometriais maternos. Ele escava as paredes dos vasos, e o sangue materno começa a encher as lacunas isoladas que foram formadas no trofoblasto (**Fig. 3.18C e D**). Os processos trofoblásticos entram nos vasos sanguíneos e até mesmo compartilham complexos juncionais com as células endoteliais. No período em que as lacunas cheias de sangue são formadas, o trofoblasto muda de característica, e ele não é mais tão invasivo como era durante os primeiros dias de implantação. O vazamento de sangue do útero nesse estágio pode produzir “manchas”, que às vezes são

mal interpretadas como sendo um período menstrual anormal.

Enquanto o embrião penetra no endométrio, e algumas células citotrofoblásticas se fundem no sinciciotrofoblasto, as células estromáticas semelhantes a fibroblastos do endométrio edematoso incham, com o acúmulo de glicogênio e de gotículas lipídicas (Fig. 7.6). Essas células, chamadas de **células deciduais**, são bem aderentes e formam uma matriz celular maciça que primeiro envolve o embrião em implantação e mais tarde ocupa a maior parte do endométrio. Simultaneamente com a **reação decidual**, como essa transformação é chamada, os leucócitos que infiltraram o estroma endometrial durante a fase gestacional tardia do ciclo endometrial secretam a **interleucina-2**, que impede o reconhecimento materno do embrião como um corpo estranho durante os estágios iniciais da implantação. Um embrião é antigenicamente diferente da mãe e consequentemente deveria ser rejeitado por uma reação imunológica celular semelhante ao tipo que rejeita um transplante de coração ou rim incompatível. Uma função primária da reação decidual aparentemente é fornecer um local imunologicamente privilegiado para proteger o embrião em desenvolvimento de ser rejeitado, mas uma compreensão real de como isto é conseguido resistiu a anos de investigação intensiva.

Frequentemente, um blastocisto falha em aderir ao endométrio, e a implantação não ocorre. A falha de implantação é um problema particularmente grave nos procedimentos de fertilização *in vitro* e transferência do embrião, para os quais a taxa de sucesso da implantação dos embriões transferidos permanece em cerca de 25% a 30% ([Correlação Clínica 2.1](#)).

Caso Clínico

No período de uma semana, duas jovens mulheres na faixa dos 20 anos vieram ao departamento de emergência de um grande hospital da cidade. Cada mulher se queixou de dor aguda no quadrante abdominal inferior direito. No exame físico, ambas as pacientes foram extremamente sensíveis à pressão leve nessa área.

Perguntas adicionais para a primeira mulher revelaram que ela teve um período menstrual duas semanas antes. A cirurgia de emergência foi realizada e encontraram o apêndice rompido na mulher.

A segunda jovem mulher forneceu um histórico de gonorreia e tem sido tratada para inflamação pélvica. Seu último período menstrual foi nove semanas antes. Durante a cirurgia de emergência, sua tuba uterina direita foi removida.

Qual foi a provável razão para fazer isso?

Falha do Embrião e Aborto Espontâneo

Muitos óvulos fertilizados (> 50%) não se desenvolvem até a maturidade e são espontaneamente abortados. A maioria dos abortos espontâneos (**abortos**) ocorre durante as primeiras três semanas de gravidez. Por causa do pequeno tamanho do embrião nesse período, os abortos espontâneos não são frequentemente reconhecidos pela mãe, que pode equiparar o aborto e a hemorragia concomitante com um período menstrual atrasado e excepcionalmente pesado.

Exames de embriões iniciais obtidos após abortos espontâneos ou de úteros removidos por histerectomia durante as semanas iniciais de gravidez mostram que muitos dos embriões abortados são altamente anormais. As anormalidades cromossômicas representam a categoria mais comum de anormalidades nos abortos (cerca de 50% dos casos). Quando vista à luz das condições patológicas que as acompanham, os abortos espontâneos podem ser vistos como um mecanismo natural para a redução da incidência de crianças severamente malformadas.

Resumo

A clivagem inicial em humanos é lenta, com cerca de uma única divisão de clivagem ocorrendo por dia durante os primeiros 3 a 4 dias. O embrião em clivagem passa pelo estágio de mórula (16 células) e entra em um estágio de compactação. No dia 4, uma blastocela cheia de líquido se forma dentro do embrião, e o embrião torna-se um blastocisto com uma massa celular interna cercada pelo trofoblasto.

O zigoto depende dos mRNAs maternos, mas no estágio de duas células, o genoma embrionário torna-se ativo. Os genes *oct-4*, *sox-2* e *nanog* são importantes no desenvolvimento muito inicial, e a sua expressão está associada ao estado indiferenciado das células.

Por meio do *imprinting parental*, os cromossomos homólogos específicos derivados da mãe e do pai exercem efeitos diferentes no desenvolvimento embrionário. Em embriões femininos, um cromossomo X por célula torna-se inativo pela ação do gene *XIST*, formando o corpo da cromatina sexual. O embrião inicial possui padrões distintos de inativação do cromossomo X.

O embrião inicial de mamífero é altamente regulado. Ele pode compensar a perda ou a adição de células na massa celular interna e ainda formar um embrião normal. A decisão para formar o trofoblasto *versus* a massa celular interna está relacionada ao padrão de divisão das células polarizadas, começando no estágio de oito células. De acordo com a hipótese dentro-fora, a posição de um blastômero determina o seu destino de desenvolvimento (isto é, se ele torna-se parte da massa celular interna ou do trofoblasto).

Os embriões transgênicos são produzidos pela injeção de DNA ribossomal (rDNA) no pró-núcleo dos zigotos. Tais embriões são usados para estudar os efeitos de genes específicos no desenvolvimento. Outras técnicas envolvem genes nocautes ou de interferência com o processamento adicional dos produtos gênicos.

A gemelidade homozigótica, geralmente produzida pela separação completa da massa celular interna, é possível devido às propriedades reguladoras do embrião inicial. A divisão incompleta da massa celular interna pode levar à formação de gêmeos conjugados.

Após a fertilização, o embrião gasta vários dias na tuba uterina antes de entrar no útero. Durante este tempo, ele ainda está cercado pela zona pelúcida, que impede a implantação prematura.

A implantação do embrião no revestimento uterino envolve vários estágios: aposição do blastocisto expandido (eclodido) para o epitélio endometrial, penetração no epitélio uterino, invasão nos tecidos subjacentes ao epitélio e erosão do suprimento vascular materno. As células do tecido conjuntivo do endométrio passam pela reação decidual em resposta à presença do embrião em implantação. A implantação é realizada pelas atividades invasoras do sinciciotrofoblasto, que é derivado do citotrofoblasto.

A implantação do embrião em outro local diferente da cavidade uterina superior resulta em uma gravidez ectópica ([Correlação Clínica 3.3](#)). A gravidez ectópica é mais

frequentemente encontrada na tuba uterina.

Correlação clínica 3.3 Gravidez Ectópica

O blastocisto normalmente se implanta na parede posterior da cavidade uterina. Em uma pequena porcentagem dos casos (0,25% a 1%), entretanto, a implantação ocorre em um local anormal. Tal condição é conhecida como **gravidez ectópica**.

A **gravidez tubária** é o tipo mais comum de gravidez ectópica. Embora a maioria das gestações tubárias seja encontrada na região de ampola da tuba, elas podem estar localizadas em qualquer lugar, da extremidade fimbriada até a junção uterotubal (**Fig. 3.19**). A gravidez tubária (**Fig. 3.20**) é mais comumente observada em mulheres que têm **endometriose** (uma condição caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio em localizações anormais), cirurgia anterior ou **doença inflamatória pélvica**. As cicatrizes de inflamações ou às vezes anormalidades anatômicas resultam em bolsos cegos entre as pregas da mucosa da tuba uterina; estes podem prender um blastocisto. Tipicamente, a mulher apresenta os sinais normais de gravidez inicial, mas em cerca de 2 a 2½ meses, o embrião implantado e seus derivados trofoblásticos associados crescem até ao ponto em que o alongamento da tuba provoca dor abdominal aguda. Se não tratada, uma gravidez tubária tipicamente termina com o rompimento da tuba e hemorragia, muitas vezes grave o suficiente para ser fatal para a mãe.

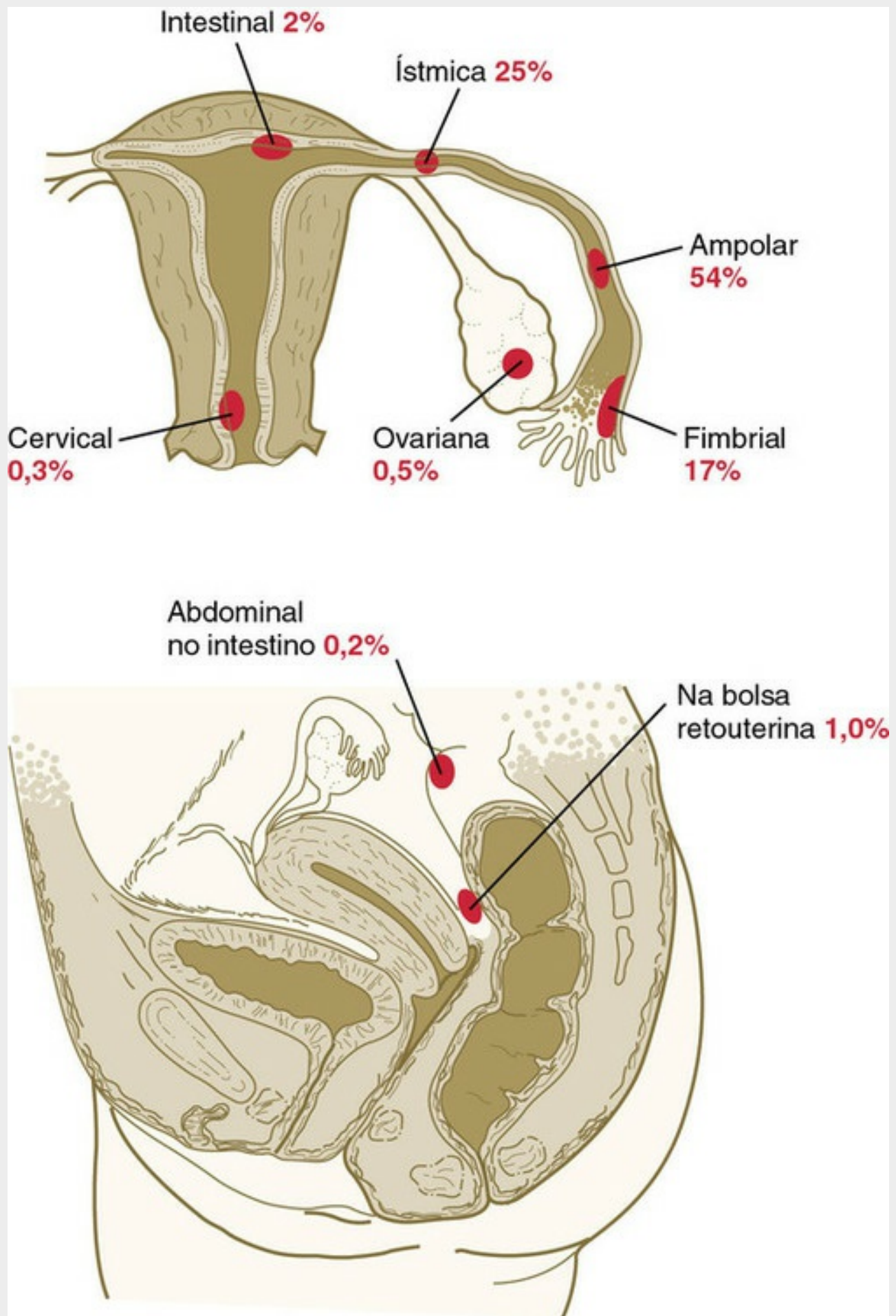


FIG. 3.19 Locais de gravidez ectópica (indicados pelos pontos vermelhos) e a frequência de suas ocorrências.



FIG. 3.20 Gravidez ectópica rompida em uma mulher de 34 anos de idade.

Por causa do aumento do tamanho do feto e das membranas associadas, a tuba uterina rompeu durante o terceiro mês de gravidez. (De Rosai J: *Ackerman's surgical pathology*, vol 2, ed 8, St Louis, 1996, Mosby.)

Muito raramente, um embrião se implanta no ovário (**gravidez ovariana**) ou na cavidade abdominal (**gravidez abdominal**). Esses casos podem ser o resultado da fertilização de um óvulo antes dele entrar na tuba, do refluxo de um óvulo fertilizado a partir da tuba, ou, muito raramente, da penetração de uma gravidez tubária através da parede da tuba. O local de implantação mais comum para uma gravidez abdominal é na **bolsa retouterina (bolsa de Douglas)**, que está localizada atrás do útero. A implantação na parede intestinal ou no mesentério é muito perigosa por causa da probabilidade de hemorragia grave conforme o embrião cresce. Em alguns casos, um embrião se desenvolve a termo em uma localização abdominal. Caso não haja o parto, tal embrião pode se calcificar, formando um **litopédio**.

No interior do útero, um embrião pode se implantar próximo ao cérvix. Embora o desenvolvimento seja semelhante ao normal, a placenta tipicamente se forma como uma cobertura parcial sobre o canal cervical. Essa condição, chamada de **placenta prévia**, pode resultar em hemorragia durante os estágios tardios da gravidez e, se não tratada, pode causar a morte do feto, da mãe ou de ambos devido ao descolamento prematuro da placenta com a hemorragia que a acompanha. A implantação diretamente no interior do canal cervical é extremamente rara.

Altas porcentagens de óvulos fertilizados e embriões iniciais não se desenvolvem e são espontaneamente abortados. Muitos desses embriões contêm grandes anormalidades cromossômicas.

Questões de Revisão

1. Qual é a condição mais comum associada aos embriões abortados espontaneamente?

- A *Imprinting* materno
- B *Imprinting* paterno
- C Gravidez ectópica
- D Anormalidades cromossômicas
- E Ausência da inativação do cromossomo X

2. Qual o tecido do embrião em implantação interage diretamente com o tecido conjuntivo endometrial?

- A Corona radiata
- B Massa celular interna
- C Mesoderme extraembrionário
- D Epiblasto
- E Sinciciotrofoblasto

3. Os gêmeos idênticos são formados possivelmente através de qual processo ou propriedade do embrião inicial?

- A Regulação
- B Aneuploidia
- C *Imprinting* paterno
- D *Imprinting* materno
- E Inativação do cromossomo X

4. A zona pelúcida:

- A Auxilia na penetração do epitélio endometrial
- B Serve como uma fonte de nutrientes para o embrião
- C Impede a implantação prematura do embrião em clivagem
- D Todas as alternativas acima
- E Nenhuma das alternativas acima

5. Qual é a importância da massa celular interna do embrião em clivagem?

6. O *imprinting* parental é um fenômeno que mostra que certos cromossomos homólogos maternos e paternos possuem influências diferentes no desenvolvimento do embrião.

O excesso de influência paterna resulta no desenvolvimento anormal de qual tipo de tecido em detrimento do desenvolvimento do próprio embrião?

7. Qual é a função das integrinas na implantação?
8. Qual é a origem celular do sinciciotrofoblasto do embrião em implantação?
9. Uma mulher que está com 2 a 3 meses de gravidez desenvolve, repentinamente, dor grave na região abdominal inferior. No diagnóstico diferencial, o médico deve incluir a possibilidade de qual condição?

Referências

- Bateson, W. *Materials for the study of variation*. London: Macmillan; 1894.
- Boklage, C. E. Embryogenesis of chimeras, twins and anterior midline asymmetries. *Hum Reprod*. 2006; 21:579–591.
- Bonasio, R., Tu, S., Reinberg, D. Molecular signals of epigenetic states. *Science*. 2010; 330:612–616.
- Bourc-his, D., Proud'hon, C. Sexual dimorphism in parental imprint ontogeny and contribution to embryonic development. *Mol Cell Endocrinol*. 2008; 282:87–94.
- Bruce, A. W., Zernicka-Goetz, M. Developmental control of the early mammalian embryo: competition among heterogeneous cells that biases cell fate. *Genet Dev*. 2010; 20:485–491.
- Carlson, B. M. Stem cells and cloning: what's the difference and why the fuss? *Anat Rec (New Anat)*. 1999; 257:1–2.
- Carlson B.M., ed. Stem cell anthology. San Diego: Academic Press, 2010.
- Cassidy, S. B., Schwartz, S. Prader-Willi and Angelman syndromes: disorders of genomic imprinting. *Medicine*. 1998; 77:140–151.
- Cockburn, K., Rossant, J. Making the blastocyst: lessons from the mouse. *J Clin Invest*. 2010; 120:995–1003.
- Dard, N., et al. Morphogenesis of the mammalian blastocyst. *Mol Cell Endocrinol*. 2008; 282:70–77.
- Dey, S. K., et al. Molecular cues to implantation. *Endocr Rev*. 2004; 25:341–373.
- Diedrich, K., et al. The role of the endometrium and embryo in human implantation. *Hum Reprod Update*. 2007; 13:365–377.
- Dimitriadis, E., et al. Local regulation of implantation at the human fetal-maternal interface. *Int J Dev Biol*. 2010; 54:313–322.
- Enders, A. C. Formation of monozygotic twins: when does it occur? *Placenta*. 2002; 23:236–238.
- Enders, A. C., Implantation, embryology. Encyclopedia of human biology; 4. Academic Press, New York, 1997:799–807.
- Enders, A. C. Trophoblast differentiation during the transition from trophoblastic plate to lacunar stage of implantation in the rhesus monkey and human. *Am J Anat*. 1989; 186:85–98.
- Erwin, J. A., Lee, J. T. New twists in X-chromosome inactivation. *Curr Opin Cell Biol*. 2008; 20:349–355.
- Flemming, T. P., et al. Assembly of tight junctions during early vertebrate development. *Semin Cell Dev Biol*. 2000; 11:291–299.
- Gardner, R. L. The initial phase of embryonic patterning in mammals. *Int Rev Cytol*. 2001; 203:233–290.
- Gardner, R. L., Davies, T. J. The basis and significance of pre-patterning in mammals. *Phil Trans R Soc Lond B*. 2003; 358:1331–1339.
- Gray, D., et al. First cleavage of the mouse embryo responds to change in egg shape at fertilization. *Curr Biol*. 2004;

Hall, J. G. Twinning. *Lancet*. 2003; 362:735–743.

Hiiragi, T., Solter, D. First cleavage plane of the mouse egg is not predetermined but defined by the topology of the two opposing pronuclei. *Nature*. 2004; 430:360–364.

Horstemke, B., Buiting, K. Genomic imprinting and imprinting defects in humans. *Adv Genet*. 2008; 61:225–246.

James, D., et al. Contribution of human embryonic stem cells to mouse blastocysts. *Dev Biol*. 2006; 295:90–102.

Johnson, M. H. From mouse egg to mouse embryo: polarities, axes and tissues. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009; 25:483–512.

Johnson, M. H., McConnell, J. M.L. Lineage allocation and cell polarity during mouse embryogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2004; 15:583–597.

Kurotaki, Y., et al. Blastocyst axis is specified independently of early cell lineage but aligns with ZP shape. *Science*. 2007; 316:719–723.

Latham, K. E., Schultz, R. M. Preimplantation embryo development. In: Fauser B.C.J.M., ed. *Reproductive medicine*. Boca Raton, Fla: Parthenon; 2003:421–438.

Li, L., Zheng, P., Dean, J. Maternal control of early mouse development. *Development*. 2010; 137:859–870.

Morton, H. Early pregnancy factor: an extracellular chaperonin 10 homologue. *Immunol Cell Biol*. 1998; 76:483–496.

Nafee, T. M., et al. Epigenetic control of fetal gene expression. *Br J Obstet Gynecol*. 2007; 115:158–168.

Niwa, H. How is pluripotency determined and maintained? *Development*. 2007; 134:635–646.

Oestrup, O., et al. From zygote to implantation: morphological and molecular dynamics during embryo development in the pig. *Reprod Dom Anim*. 2009; 44(Suppl 3):39–49.

Palmiter, R. D., et al. Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein-growth hormone fusion genes. *Nature*. 1982; 300:611–615.

Panning, B. X-chromosome inactivation: the molecular basis of silencing. *J Biol*. 2008; 7:30–33.

Pederson, R. A., Burdsal, C. A. Mammalian embryogenesis. In: Knobil E., Neill J., eds. *The physiology of reproduction*. ed 2. New York: Raven; 1988:319–390.

Pfeifer, K. Mechanisms of genomic imprinting. *Am J Hum Genet*. 2000; 67:777–787.

Piotrowska-Nitsche, K., et al. Four-cell stage mouse blastomeres have different developmental properties. *Development*. 2005; 132:479–490.

Reik, W., Walter, J. Imprinting mechanisms in animals. *Curr Opin Genet Dev*. 1998; 8:154–164.

Rivera, R. Epigenetic aspects of fertilization and preimplantation development in mammals: lessons from the mouse. *Systems Biol Reprod Med*. 2010; 56:388–404.

Rivera-Perez, J. A. Axial specification in mice: ten years of advances and controversies. *J Cell Physiol*. 2007; 213:654–660.

- Rossant, J. Lineage development and polar asymmetries in the pre-implantation mouse blastocyst. *Semin Cell Dev Biol.* 2004; 15:573–581.
- Rossant, J., Tam, P. P.L. Emerging asymmetry and embryonic patterning in early mouse development. *Dev Cell.* 2004; 7:155–164.
- Santos, F., Dean, W. Epigenetic reprogramming during early development in mammals. *Reproduction.* 2004; 127:643–651.
- Senner, C. E., Brockdorff, N. Xist gene regulation at the onset of X inactivation. *Curr Opin Genet Dev.* 2009; 19:122–126.
- Seshagiri, P. B., et al. Cellular and molecular regulation of mammalian blastocyst hatching. *J Reprod Immunol.* 2009; 83:79–84.
- Shaw, J. L.V., et al. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy. *Hum Reprod Update.* 2010; 16:432–444.
- Solter, D. Imprinting today: end of the beginning or beginning of the end? *Cytogenet Genome Res.* 2006; 113:12–16.
- Solter, D., et al. Epigenetic mechanisms in early mammalian development. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol.* 2004; 69:11–17.
- Spencer, R. Theoretical and analytical embryology of conjoined twins, part 1: embryogenesis. *Clin Anat.* 2000; 13:36–53.
- Starmer, J., Magnuson, T. A new model for random X chromosome inactivation. *Development.* 2009; 136:1–10.
- Surani, M. A. Imprinting and the initiation of gene silencing in the germ line. *Cell.* 1998; 93:309–312.
- Suwinska, A., et al. Blastomeres of the mouse embryo lose totipotency after the fifth cleavage division: expression of Cdx-2 and Oct-4 and developmental potential of inner and outer blastomeres of 16- and 32-cell embryos. *Dev Biol.* 2008; 322:133–144.
- Tadros, W., Lipshitz, H. D. The maternal-to-zygotic transition: a play in two acts. *Development.* 2009; 136:3033–3042.
- Tarkowski, A. K., Ozdzencki, W., Czulowska, R. How many blastomeres of the 4-cell embryo contribute cells to the mouse body? *Int J Dev Biol.* 2001; 45:811–816.
- Tarkowski, A. K., Wroblewska, J. Development of blastomeres of mouse eggs isolated at the 4- and 8-cell stage. *J Embryol Exp Morphol.* 1967; 18:155–180.
- Thorvaldsen, J. L., Verona, R. I., Bartolomei, M. S. X-tra! X-tra!! News from the mouse X chromosome. *Dev Biol.* 2006; 298:344–353.
- Uchida, I. A. Twinning in spontaneous abortions and developmental abnormalities. *Issues Rev Teratol.* 1990; 5:155–180.
- Veeck, L. L., Zaninovic, N. *An atlas of human blastocysts.* Boca Raton, Fla: Parthenon; 2003.
- Weitlauf, H. M. Biology of implantation. In: Knobil E., Neill J., eds. *The physiology of reproduction.* New York: Raven; 1988:231–262.
- Yamanaka, Y., et al. Cell and molecular regulation of the mouse blastocyst. *Dev Dynam.* 2006; 235:2301–2314.

*Em contraste com o desenvolvimento regulado está o desenvolvimento de mosaico, que é caracterizado pela incapacidade de compensar defeitos ou integrar células extras em um todo unificado. Em um sistema de mosaico, os destinos das células são rigidamente determinados, e a remoção de células resulta em um embrião ou uma estrutura faltando os componentes que as células removidas eram destinadas a formar. A maioria dos sistemas regulados tem uma tendência crescente para exibir as propriedades de mosaico conforme o desenvolvimento progride.



CAPÍTULO 4

Bases Moleculares para o Desenvolvimento Embrionário

A aplicação de novas técnicas em biologia molecular continua a revolucionar a compreensão dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento embrionário normal e anormal. É impossível ter uma compreensão contemporânea do desenvolvimento embrionário sem integrar os aspectos moleculares e morfológicos fundamentais da embriologia. Este capítulo introduz as famílias mais importantes de moléculas conhecidas por direcionar o desenvolvimento embrionário.

Uma das percepções mais importantes foi o conservadorismo dos genes que guiam o desenvolvimento. Os estudos de sequenciamento mostraram notavelmente poucas mudanças nas bases de nucleotídeos de muitos genes reguladores do desenvolvimento que estão representados em espécies que variam de vermes a *Drosophila* a humanos. Devido a este conservadorismo filogenético, tem sido possível identificar genes homólogos de mamíferos que são conhecidos de estudos genéticos por terem importantes funções de desenvolvimento em outras espécies (**Quadro 4.1**).¹ Também está claro que o mesmo gene pode atuar em períodos diferentes do desenvolvimento e em órgãos diferentes. Tal reutilização reduz grandemente o número total de moléculas que são necessárias para o controle do desenvolvimento. Antes e após o nascimento, genes específicos podem ser expressos em processos normais e anormais. Um dos principais assuntos na pesquisa contemporânea sobre o câncer é o papel de formas mutantes de genes importantes para o desenvolvimento (p. ex., proto-oncogenes) na conversão de células normais em células tumorais.

Quadro 4.1 Genética do Desenvolvimento Inicial em *Drosophila*

Apesar da descoberta e caracterização de muitos genes importantes para o desenvolvimento em mamíferos, a estrutura básica para entender a base molecular do desenvolvimento embrionário ainda repousa em grande parte nos estudos de genética do desenvolvimento em *Drosophila*. Embora os estágios iniciais do desenvolvimento humano ocorram sob o controle genético menos rígido que aqueles de *Drosophila*, uma exposição aos aspectos fundamentais do desenvolvimento inicial de *Drosophila*, no entanto, prepara o terreno para uma compreensão mais profunda da embriogênese molecular em mamíferos.

O desenvolvimento embrionário de *Drosophila* está sob firme controle genético. Nos estágios iniciais, os eixos dorsoventral e anteroposterior do embrião são estabelecidos pelas ações de baterias de **genes de efeito materno** (**Fig. 4.1**). Quando estes parâmetros gerais são estabelecidos, o embrião oval passa por uma série de três etapas sequenciais que resultam na segmentação do embrião inteiro ao longo do seu eixo anteroposterior. A

primeira etapa na segmentação, sob o controle dos que são chamados **genes gap**, subdivide o embrião em amplos domínios regionais. Mutantes com perda da função dos genes gap resultam em perda de estrutura, ou lacunas, no padrão corporal com diversos segmentos de largura. Na segunda etapa, um grupo de **genes pair-rule** está envolvido na formação de sete pares de tiras ao longo do eixo craniocaudal do embrião. O terceiro nível no processo de segmentação é controlado pelos **genes de polaridade segmentar** (genes *segment-polarity*), que funcionam ao nível dos segmentos individuais e estão envolvidos na sua organização anteroposterior.²

Hierarquia genética	Funções	Genes representativos	Efeitos da mutação
Genes de efeito materno 	Estabelecer gradientes de polos anterior e posterior do ovo	Bicoid Swallow Oskar Caudal Torso Trunk	Grande perturbação na organização anteroposterior
Genes de segmentação  <i>Genes gap</i>	Definir grandes regiões no ovo	Empty spiracles Hunchback Krüppel Knirps Orthodenticle Tailless	Segmentos adjacentes ausentes em uma grande região do corpo
 <i>Genes pair-rule</i>	Definir 7 segmentos	Hairy Even skipped Runt Fushi tarazu Odd paired Odd skipped Paired	Parte do padrão excluído em todos os outros segmentos
 <i>Genes de polaridade segmentar</i>	Definir 14 segmentos	Engrailed Gooseberry Hedgehog Patched Smoothed Wingless	Segmentos substituídos por suas imagens de espelho
Genes homeóticos 	Determinar características regionais	Complexo antenapedia Complexo bitórax	Estruturas inadequadas para formar um determinado nível segmentar

FIG. 4.1 Sequência de controle genético do desenvolvimento inicial em *Drosophila*. Dentro de cada nível de controle genético estão listados os genes representativos.

O processo de segmentação resulta em um conjunto regular de subdivisões ao longo do eixo anteroposterior do embrião inicial de *Drosophila*, mas nenhum dos controles do desenvolvimento mencionados anteriormente transmite as características específicas ou

regionais para os segmentos recém-formados. Esta função é relegada a dois grandes grupos de **genes homeóticos** encontrados no complexo **antennapedia** e no complexo **bitórax**. Os genes específicos nestes dois complexos determinam a característica morfogénica dos segmentos do corpo, tais como segmentos que carregam antenas, asas ou pernas. As mutações de genes homeóticos há muito tempo se sabe que produzem malformações bizarras em insetos, como conjuntos extras de asas ou pernas em vez de antenas (daí o termo *antennapedia*).

²Em *Drosophila*, cada tira (segmento) é subdividida em metades anterior e posterior. A metade posterior de um segmento e a metade anterior do próximo são coletivamente conhecidas como um **parassegmento**. Os aspectos genéticos e de desenvolvimento dos parassegmentos de insetos estão fora do escopo deste texto, mas, no [Capítulo 6](#), quando a formação da coluna vertebral é discutida, um conjunto semelhante de divisões dos segmentos básicos do corpo em embriões vertebrados é introduzido.

Processos Moleculares Fundamentais no Desenvolvimento

Do ponto de vista funcional, muitas das moléculas importantes que guiam o desenvolvimento embrionário podem ser agrupadas em relativamente poucas categorias. Algumas delas permanecem nas células que as produzem e atuam como **fatores de transcrição** (Fig. 4.2). Os fatores de transcrição são proteínas que apresentam domínios que se ligam às regiões promotoras ou potenciadoras do DNA de genes específicos. Eles também têm um domínio que interage com o RNA polimerase II ou com outros fatores de transcrição e, conseqüentemente, regulam a quantidade de RNA mensageiro (mRNA) produzido pelo gene.

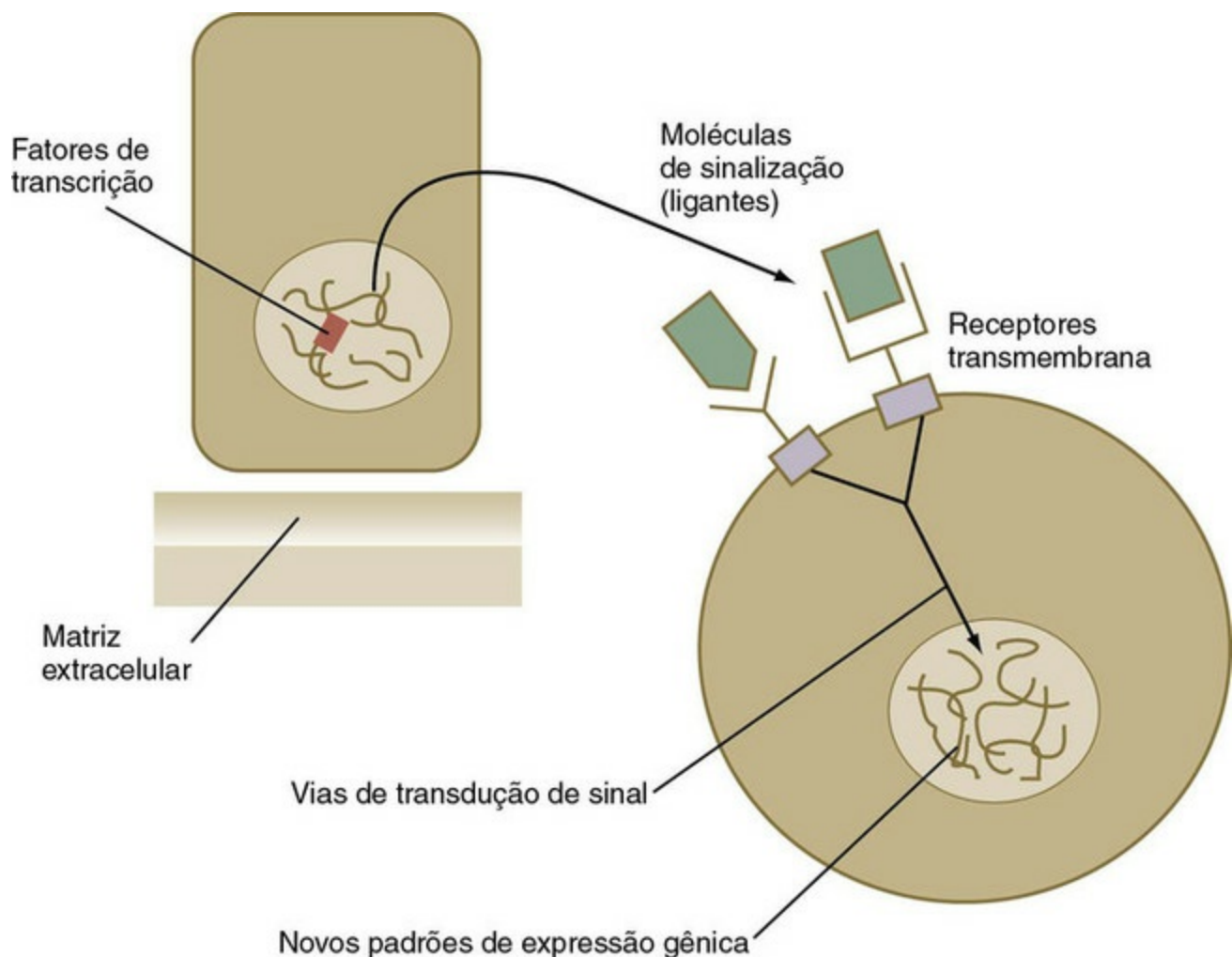


FIG. 4.2 Representação esquemática de tipos de moléculas importantes para o desenvolvimento e seus locais de ação.

Outras moléculas atuam como **moléculas de sinalização** intercelular. Estas moléculas deixam as células que as produzem e exercem seus efeitos em outras, que podem ser células vizinhas ou células localizadas a grandes distâncias das células que produziram as moléculas de sinalização. Muitas moléculas de sinalização são membros de grandes

famílias de proteínas relacionadas, chamadas de **fatores de crescimento**. Para exercer seus efeitos, as moléculas de sinalização geralmente se ligam como **ligantes** às **moléculas receptoras**, que são frequentemente proteínas transmembrana que se projetam através da membrana plasmática das células que elas afetam. Quando estas moléculas receptoras formam complexos com as moléculas de sinalização, elas iniciam uma cascata de eventos em uma **via de transdução de sinal** que transmite o sinal molecular ao núcleo da célula responsiva. Este sinal influencia a natureza dos produtos gênicos produzidos por esta célula e frequentemente o futuro curso de desenvolvimento da célula.

Fatores de Transcrição

Muitas famílias de moléculas atuam como **fatores de transcrição**. Alguns desses fatores são os gerais, encontrados em praticamente todas as células de um organismo. Outros fatores de transcrição são específicos para certos tipos de células e estágios do desenvolvimento. Os fatores de transcrição específicos são frequentemente muito importantes em iniciar os padrões de expressão gênica que resultam em grandes mudanças no desenvolvimento. Eles geralmente fazem isso atuando sobre os promotores ou potenciadores para ativar ou reprimir a transcrição de genes específicos. Com base na sua estrutura e em como eles interagem com o DNA, os fatores de transcrição podem ser subdivididos em vários grupos principais, os mais importantes dos quais são introduzidos aqui.

Genes Contendo Homeobox e Proteínas de Homeodomínio

Um dos mais importantes tipos de fatores de transcrição é representado pelas **proteínas de homeodomínio**. Estas proteínas contêm um **homeodomínio** altamente conservado de 60 aminoácidos; um homeodomínio é um tipo de região de dupla-hélice (**Fig. 4.3**). Os 180 nucleotídeos no gene que codifica o homeodomínio são coletivamente chamados de **homeobox**. As regiões homeobox foram primeiramente descobertas nos genes homeóticos do complexo *antennapedia* e *bitórax* em *Drosophila* (**Fig. 4.1**), daí o seu nome. Esta designação às vezes confunde os estudantes porque, desde a sua descrição inicial, os homeoboxes têm sido encontrados em vários genes mais distantemente relacionados fora do grupo de genes homeóticos. Muitas outras famílias de genes contêm não somente um homeobox, mas também outras sequências conservadas (**Fig. 4.4**).

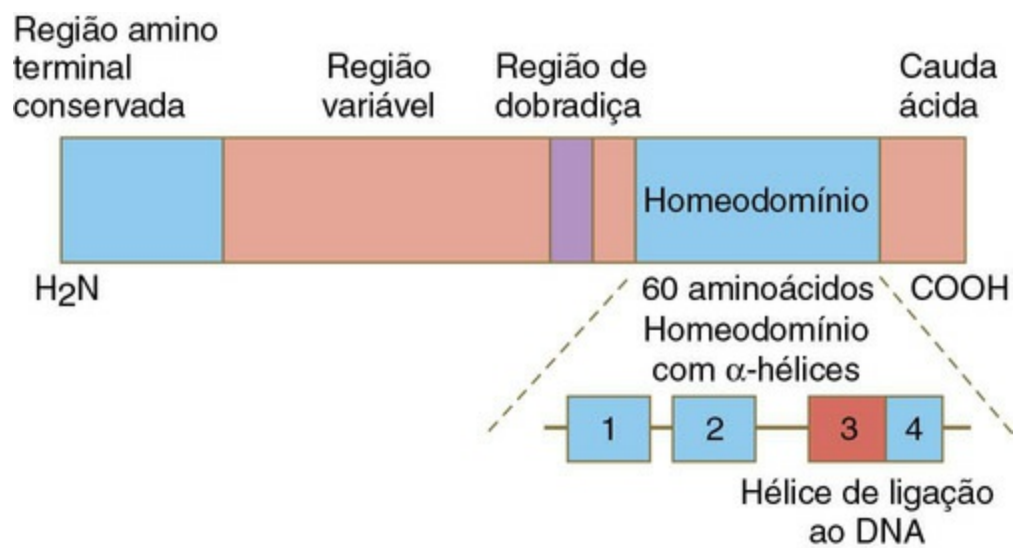


FIG. 4.3 Estrutura de uma típica proteína de homeodomínio.

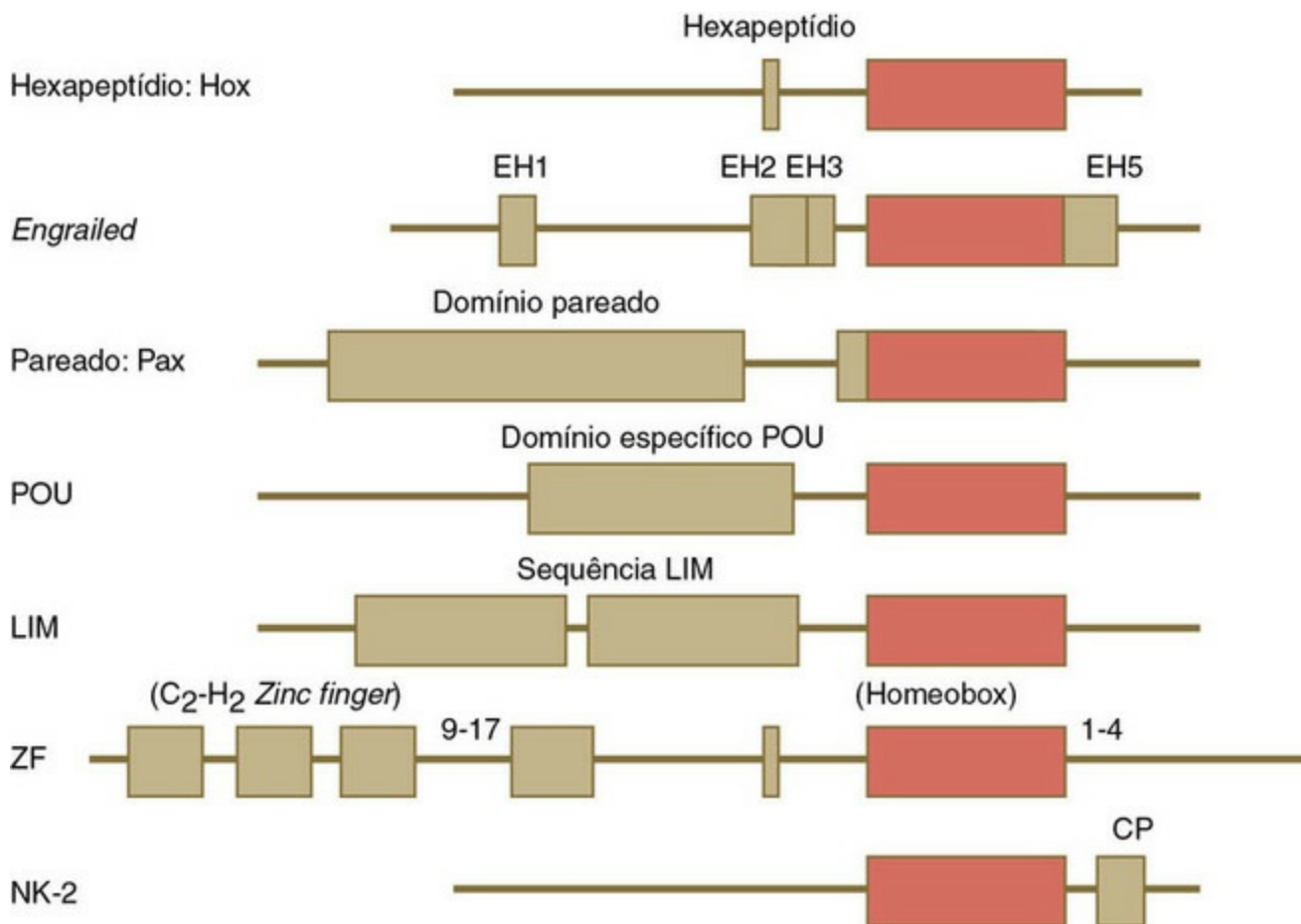


FIG. 4.4 Representação esquemática de classes de genes contendo homeobox contendo também sequências (*motifs*) conservadas fora do homeodomínio.

Os nomes das diferentes classes de genes são listados à esquerda. Os quadros vermelhos representam o homeobox no interior de cada classe de gene. Os outros quadros representam as sequências (*motifs*) conservadas específicas para cada classe de genes. (Modificado de Duboule D, ed: Guidebook to the homeobox genes, Oxford, 1994, Oxford University Press.)

O complexo **antennapedia-bitórax** da *Drosophila* consiste em oito genes contendo homeobox localizados em dois grupos em um único cromossomo. Os camundongos e humanos contêm pelo menos 39 genes homeobox homólogos (chamados genes *Hox* em vertebrados [*HOX* em humanos]), que são encontrados em quatro grupos em quatro cromossomos diferentes (Fig. 4.5). Os genes *Hox* nos quatro cromossomos de mamíferos são organizados em 13 **grupos parálogos**.

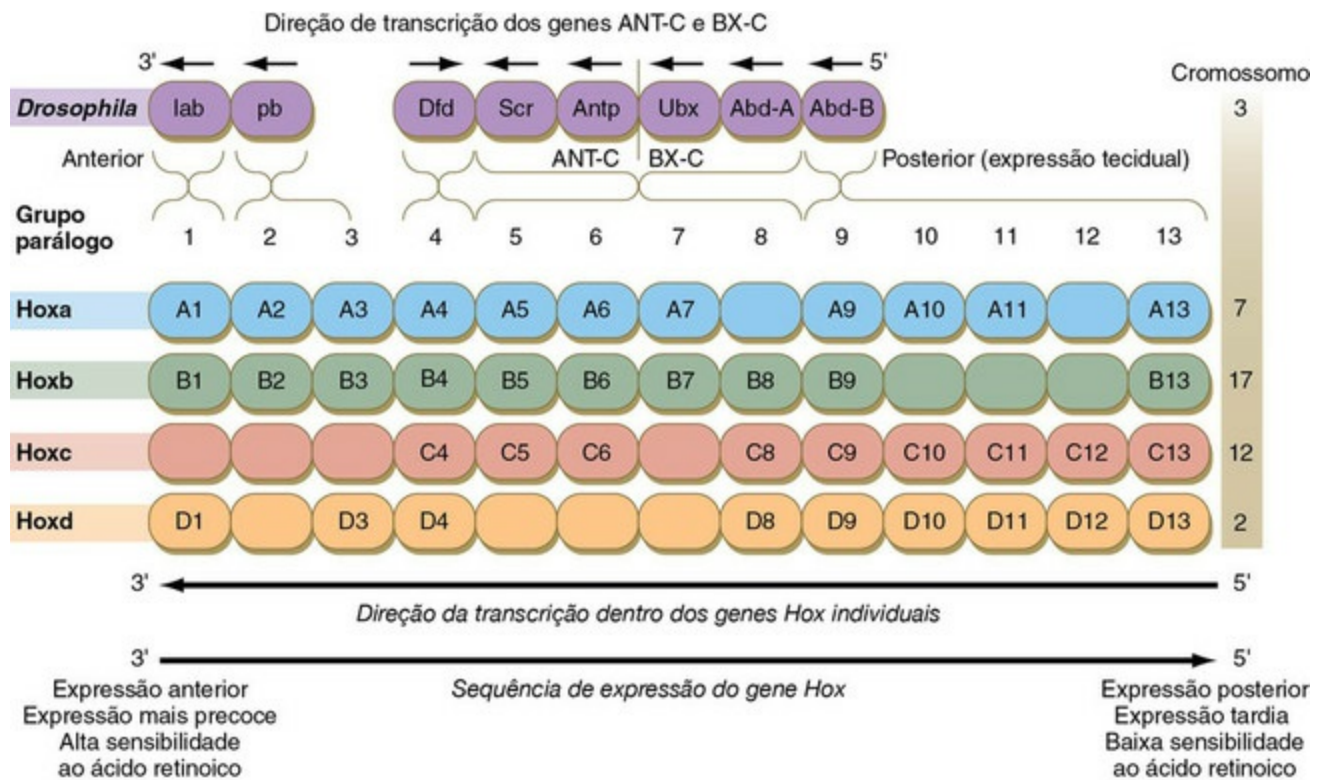


FIG. 4.5 Organização do complexo *HOX* humano.

Os genes nas extremidades 3' de cada complexo são expressos mais cedo e mais anteriormente que aqueles na extremidade 5' (*direita*). (Fundamentado em Scott MP: Cell 71:551-553, 1992.)

Os genes *Hox* nos vertebrados têm um papel de destaque na segmentação craniocaudal do corpo, e a sua expressão espacial e temporal procede de acordo com algumas regras notavelmente regulares. Os genes são ativados e expressos de acordo com uma sequência estrita na direção 3' para 5', correspondendo às suas posições nos cromossomos. Consequentemente, em *Drosophila* e mamíferos, os genes 3' são expressos mais cedo e mais anteriormente que os genes 5' (Fig. 4.6). As mutações dos genes *Hox* resultam em transformações morfológicas das estruturas segmentares, nas quais um gene específico é normalmente expresso. Geralmente, as **mutações de perda de função** resultam em transformações de posterior para anterior (p. ex., células de um determinado segmento formam o equivalente estrutural do próximo segmento mais anterior), e as **mutações de ganho de função** resultam em transformações estruturais de anterior para posterior. A **Figura 4.7** ilustra um experimento no qual a injeção de um anticorpo para uma proteína de homeodomínio em um embrião inicial de sapo resultou na transformação da medula espinhal anterior em um rombencéfalo expandido.

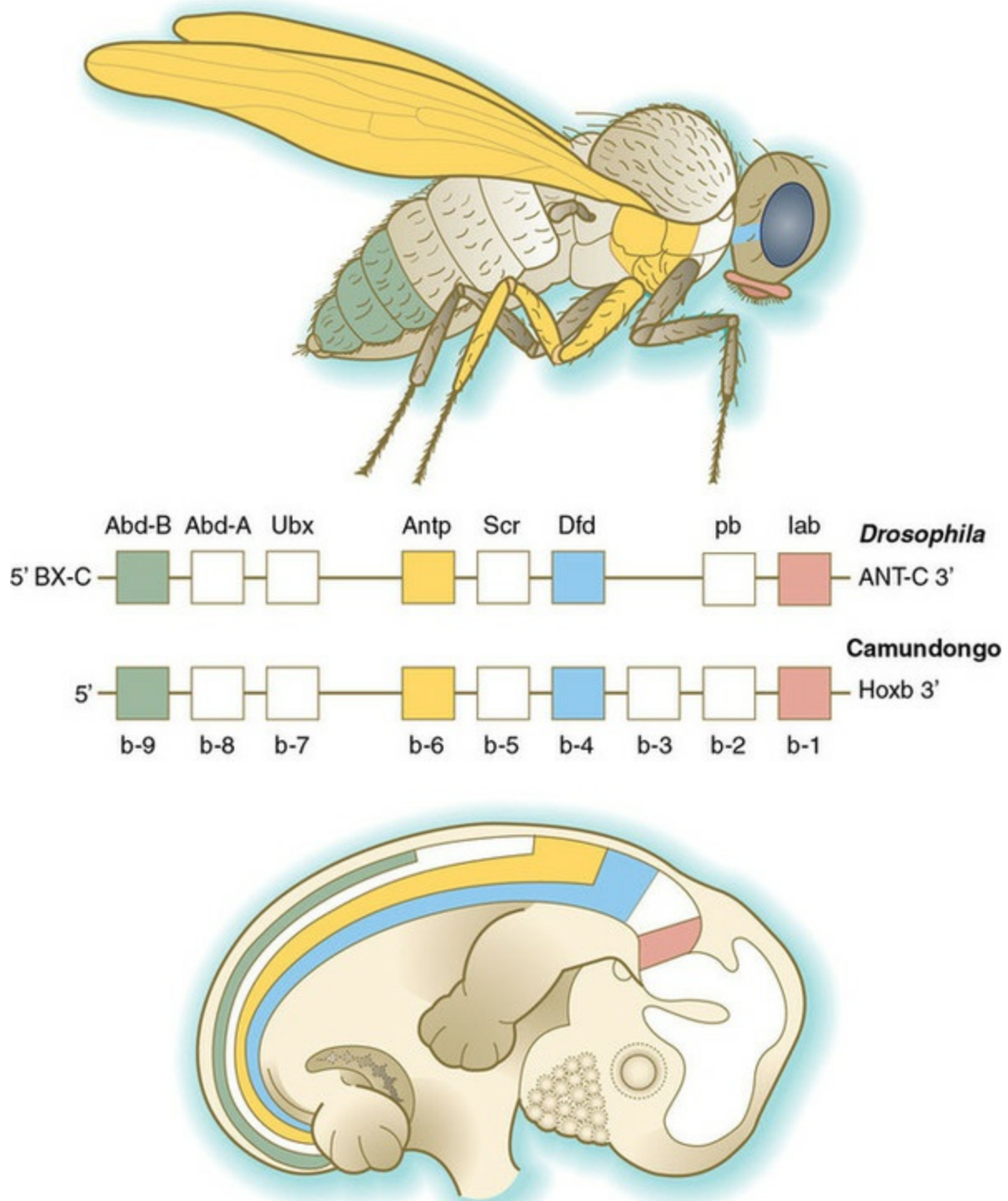


FIG. 4.6 Organização de certos genes contendo homeobox de *Drosophila* e camundongo e a expressão segmentar destes, no corpo. (Fundamentado em DeRobertis EM, Oliver G, Wright CVE: Sci Am 263:46-52, 1990. Copyright Patricia J. Wynne.)

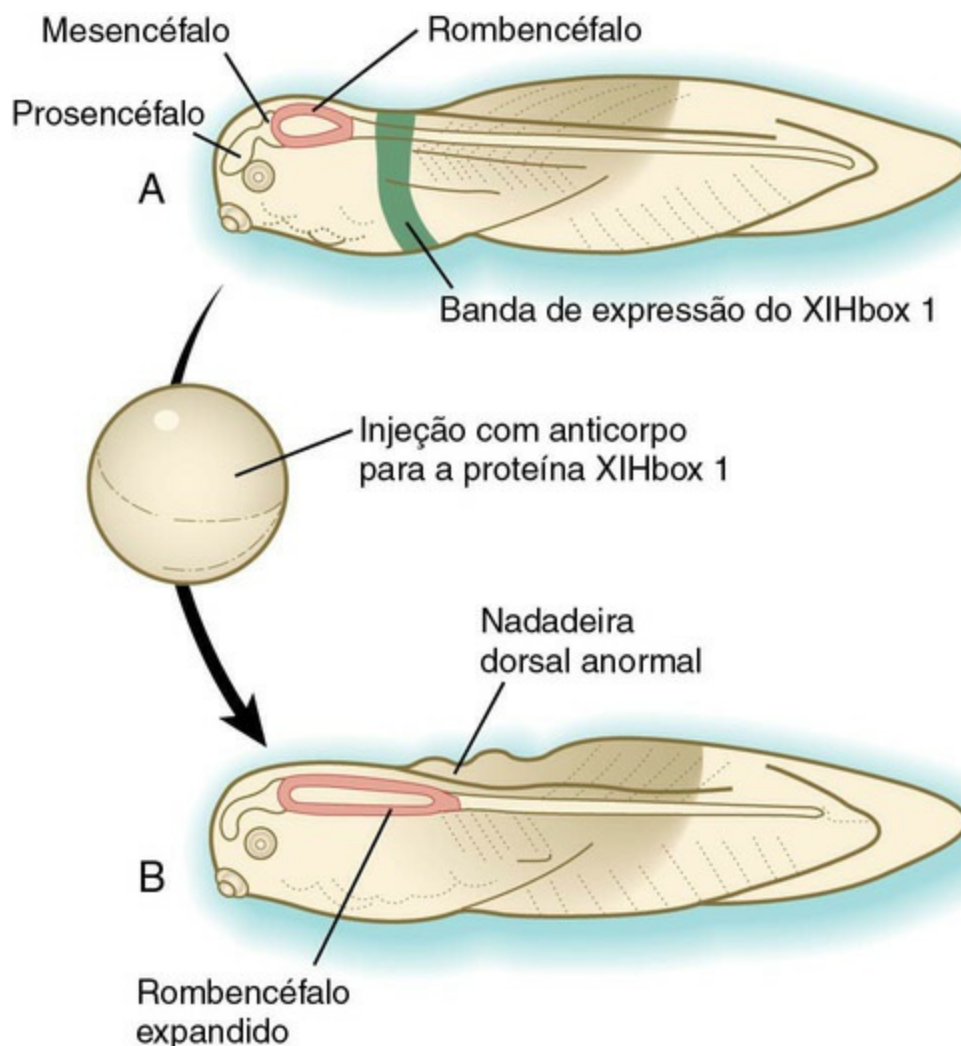


FIG. 4.7 Efeito da interferência da função do *XIHbox 1* (~*Hoxc-6*) no desenvolvimento de *Xenopus*. **A**, Larva normal, mostrando uma banda discreta (verde) de expressão do *XIHbox 1*. **B**, Expansão caudal do rombencéfalo após anticorpos para a proteína *XIHbox 1* serem injetados no embrião inicial. (Fundamentado em Wright CV e outros: Cell 59:81-93, 1989.)

Embora os genes *Hox* sejam originalmente descritos para operar ao longo do principal eixo do corpo, matrizes sequenciais de expressão são encontradas nos mais diversos órgãos ou regiões, como o intestino, os membros e as genitálias interna e externa. A expressão de genes *Hox* isolados também ocorre em localizações como folículos pilosos, células sanguíneas e espermatozoides em desenvolvimento. A principal função dos genes *Hox* está envolvida na criação de estruturas ao longo do principal eixo do corpo, mas grupos ordenados de genes *Hox* são depois reutilizados para guiar a formação de várias estruturas específicas não axiais. Em mamíferos, membros individuais de um grupo parálogo frequentemente têm funções semelhantes, de modo que se um gene *Hox* é inativado, os outros desse grupo parálogo podem compensá-lo. Se todos os membros de um grupo parálogo são inativados, frequentemente resulta em distúrbios morfológicos profundos (p. 171, Capítulo 9).

A regulação da expressão do gene *Hox* é complexa. Um regulador principal ao longo das partes do eixo anteroposterior do sistema nervoso central em desenvolvimento é o ácido retinoico, mas este efeito é mediado por outros genes. Em um nível diferente, a expressão de *Hox* é influenciada por modificações da cromatina e da organização tridimensional dos cromossomos. Mesmo após a transcrição ter ocorrido, os microRNAs

(miRNAs) podem clivar os mRNAs do *Hox* e inativá-los.

Genes Pax

A família do gene *Pax*, consistindo em nove membros conhecidos, é um importante grupo de genes que está envolvido em muitos aspectos no desenvolvimento de mamíferos (Fig. 4.8). Os genes *Pax* são homólogos aos genes de segmentação *pair-rule* de *Drosophila* (Fig. 4.1). Todas as proteínas Pax contêm um domínio pareado de 128 aminoácidos que se liga ao DNA. Vários membros deste grupo também contêm domínios homeobox inteiros ou parciais e uma sequência octapeptídea conservada. Os genes *Pax* têm uma variedade de papéis importantes nos órgãos dos sentidos e no desenvolvimento do sistema nervoso, e fora do sistema nervoso eles estão envolvidos no processo de diferenciação celular quando ocorre a transição epitelial para mesenquimal.

Localização no cromossomo						Mutantes			
Gene	Humano	N	PD	Oct	HD	C	Locais de expressão	Camundongo	Humano
Pax-1	20p11						Esclerótomo, mesênquima perivertebral, timo	Ondulado (un)	Malformações vertebrais
Pax-9	14q12-q13						Esclerótomo, mesênquima perivertebral	KO: oligodontia	Oligodontia
Pax-2	10p25						Urogenital, SNC, olho, orelha interna	KO: sem rins	Síndromes oculares e renais
Pax-5	9p13						Pró-linfócitos B, SNC	KO: sem linfócitos B	
Pax-8	2q12-q14						Tireoide, rim, SNC	KO: sem células foliculares na tireoide	Hipotireoidismo congênito
Pax-3	2q35						Dermomiótomo, crista neural, músculo, SNC	Mancha (Spotch, Sp)	Síndrome de Waardenburg
Pax-7	1p36						Dermomiótomo, crista neural, músculo, SNC	KO: defeitos na crista neural craniana	Rabdomiossarcoma
Pax-4	7q32						Pâncreas	KO: sem insulina	Diabetes tipo II
Pax-6	11p13						Olho, pâncreas, SNC	Olho pequeno (Small eye, Sey)	Aniridia

FIG. 4.8 Diagrama resumido dos membros da família do gene *Pax*, mostrando sua localização nos cromossomos humanos, locais de expressão e efeitos conhecidos de mutantes em humanos e camundongos.

As estruturas de elementos conservados destes genes estão esquematicamente representadas. SNC, sistema nervoso central; KO, nocaute. (Modificado de Wehr R, Gruss P: Int J Dev Biol 40:369-377, 1996; e Epstein JC: Trends Cardiovasc Med 6:255-260, 1996.)

Outras famílias de genes contendo homeobox

A família do gene POU é denominada pelo acrônimo dos primeiros genes identificados: *Pit1*, um gene exclusivamente expresso na hipófise; *Oct1* e *Oct2*; e *Unc86*, um gene expresso em um nematódeo. Os genes da família POU contêm, além de um homeobox,

uma região de codificação de 75 aminoácidos, que também se liga ao DNA através de uma estrutura de dupla-hélice. Como descrito no [Capítulo 3 \(p. 42\)](#), o Oct-4 tem um papel importante durante a clivagem inicial.

As **proteínas Lim** constituem uma grande família de proteínas de homeodomínio, algumas das quais se ligam ao DNA no núcleo e outras são localizadas no citoplasma. As proteínas Lim estão envolvidas em alguns estágios da formação de praticamente todas as partes do corpo. Como discutido no [Capítulo 5 \(p. 83\)](#), a ausência de certas proteínas Lim resulta no desenvolvimento de embriões de mamíferos sem cabeça.

A família do **gene *Dlx***, semelhante à família do gene *Hox*, é um grupo de genes que foram filogeneticamente conservados. Os seis membros deste grupo em mamíferos estão relacionados com um único gene *distalless* em *Drosophila*, e eles têm um papel importante na padronização, especialmente de estruturas de crescimento, em embriões iniciais. Os genes *Dlx* de mamíferos operam em pares, os quais são intimamente associados aos genes *Hox*. *Dlx5* e *Dlx6* estão localizados 5' ao *Hoxa13*; *Dlx3* a *Dlx7* estão 5' ao *Hoxb13*; e *Dlx1* e *Dlx2* estão 5' ao *Hoxd13*. Além de estarem envolvidos no desenvolvimento dos apêndices, os produtos do gene *Dlx* estão envolvidos na morfogênese das mandíbulas e da orelha interna e no desenvolvimento inicial da placenta.

Os genes *Msx* (homólogos ao gene homeobox de segmento muscular [*msh*] em *Drosophila*) constituem uma pequena família altamente conservada de genes contendo homeobox, com apenas dois representantes em humanos. Apesar disso, as proteínas *Msx* têm papéis importantes no desenvolvimento embrionário, especialmente nas interações epitélio-mesenquimal nos membros e na face. As proteínas *Msx* são inibidoras gerais da diferenciação celular no desenvolvimento pré-natal, e na vida pós-natal elas mantêm a capacidade proliferativa dos tecidos.

Família de Genes T-Box

Os genes *T-box* (*Tbx*) têm seus nomes a partir do **lócus *brachyury* (T)**, que foi reconhecido já em 1927 por provocar caudas curtas em camundongos heterozigotos. Em 1990, o gene foi clonado e descobriu-se que ele contém uma região conservada (o T-box), codificando 180 a 200 aminoácidos, que se liga a uma sequência nucleotídica específica no DNA. Inicialmente, acreditava-se ser um único gene, mas uma família inteira de genes T-box com mais de 100 membros (18 genes no genoma humano) foi descrita. Os genes desta família têm papéis importantes no desenvolvimento, como a indução da camada germinativa mesodérmica e o crescimento coordenado dos braços ou das pernas.

Fatores de Transcrição Dupla-Hélice

Proteínas dupla-hélice básica

Os fatores de transcrição do tipo **básico dupla-hélice** são proteínas que contêm um pequeno trecho de aminoácidos no qual duas α -hélices estão separadas por um laço de aminoácido. Esta região, com uma região básica adjacente, possibilita que a proteína

reguladora se ligue às sequências específicas do DNA. As regiões básicas destas proteínas se ligam ao DNA, e o domínio dupla-hélice está envolvido na homodimerização ou heterodimerização. Esta configuração é comum em diversos fatores de transcrição que regulam a miogênese. (Fig. 9.33).

Família de genes *forkhead* (cabeça de forquilha)

Outra grande família de fatores de transcrição (> 100 membros, com 30 em camundongos) constitui os **genes *forkhead* (*Fox*)**. Como uma variação do tema dupla-hélice, um elemento comum entre as proteínas *forkhead* é a região de cabeça de forquilha de ligação ao DNA, que é constituída como uma estrutura de **hélice alada**. Os genes *Fox* são expressos em muitos órgãos em desenvolvimento em todo o corpo. Eles tendem a ter domínios microscopicamente distintos dentro de um órgão em desenvolvimento e podem trabalhar juntos para guiar a morfogênese de uma estrutura.

Fatores de Transcrição Zinc finger

A família de fatores de transcrição *Zinc finger* consiste em proteínas com unidades de cistidina e histidina localizadas regularmente que estão ligadas através de íons zinco, o que faz com que a cadeia polipeptídica fique franzida em estruturas semelhantes a dedos (Fig. 4.9). Estes “dedos” podem ser inseridos em regiões específicas na hélice de DNA.

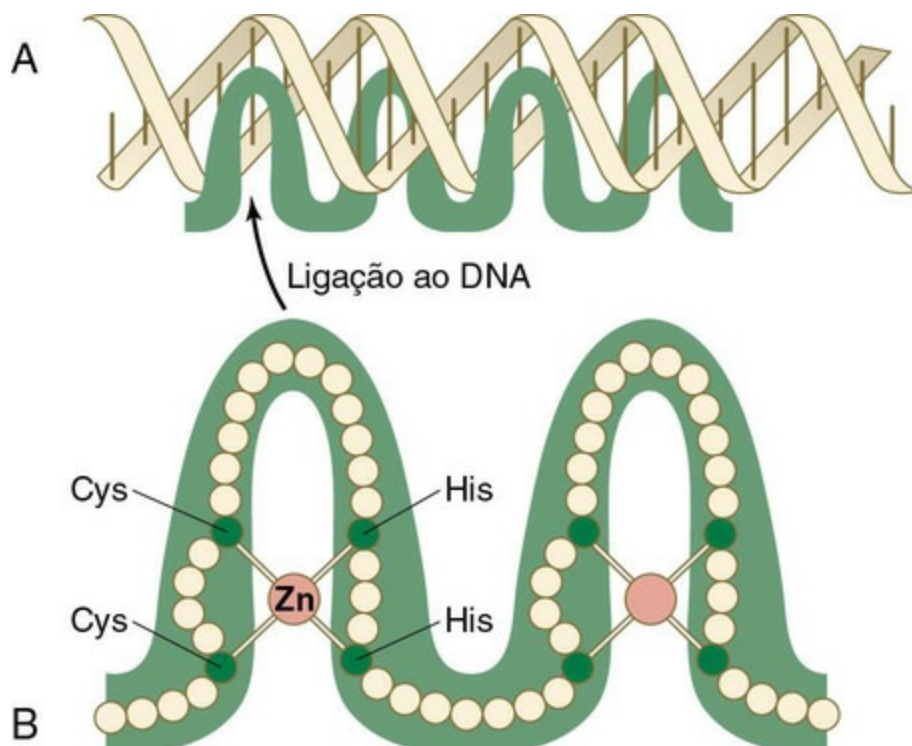


FIG. 4.9 **A**, Ligação ao DNA do *Zinc finger*. **B**, Estrutura de uma sequência de ligação ao DNA do *Zinc finger*.

Genes *Sox*

Os **genes *Sox*** compreendem uma grande família (> 20 membros) que tem em comum um

domínio HMG (grupo de alta mobilidade) na proteína. Este domínio é incomum para um fator de transcrição, no qual, com uma proteína associada, se liga a sete nucleotídeos no sulco menor em vez do maior da hélice do DNA e provoca uma mudança conformacional pronunciada no DNA. As proteínas Sox foram primeiramente reconhecidas em 1990, quando o gene *SRY* foi mostrado ser o fator masculino-determinante na diferenciação sexual (p. 389), e o nome deste grupo, Sox, foi derivado do *Sry HMG box*. Uma característica das proteínas Sox é que elas trabalham em conjunto com outros fatores de transcrição para influenciar a expressão de seus genes-alvo (Fig. 4.10). Como se pode esperar de seu grande número, as proteínas Sox são expressas pela maioria das estruturas em alguns estágios do seu desenvolvimento.

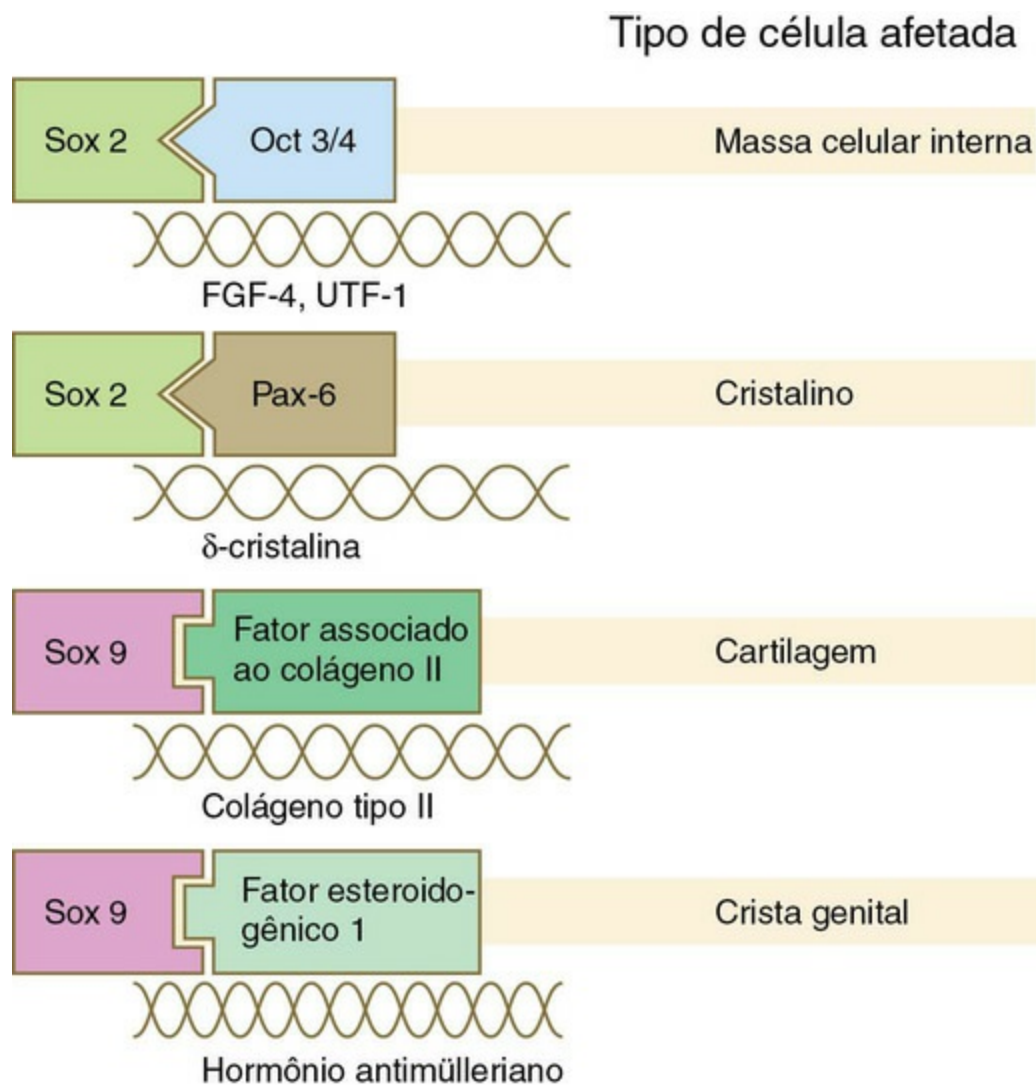


FIG. 4.10 Exemplos de proteínas Sox formando complexos com outros fatores de transcrição, pois elas influenciam a expressão de genes específicos (os rótulos a seguir representam a hélice de DNA).

Os tecidos influenciados pela regulação gênica baseada na Sox (direita).

WT1

WT1 (gene supressor de tumor de Wilms) é um gene isolado que, na vida pré-natal, tem um papel proeminente na formação dos rins e das gônadas. Ele é fundamental para o

desenvolvimento das formas iniciais do rim e para a formação do rim adulto definitivo. Além disso, o *WT1* é necessário para a formação das gônadas. Seu nome deriva do tumor de Wilms, um tipo proeminente de tumor renal em crianças pequenas.

Moléculas de Sinalização

Muito do desenvolvimento embrionário prossegue na base de sinais químicos enviados por um grupo de células e recebidos e atuantes em outra. Uma realização importante é que a mesma molécula de sinalização pode ser usada em muitos momentos e locais diferentes conforme o embrião toma forma. Os fatores controlados localmente, como a concentração ou duração da exposição a uma molécula de sinalização, são muitas vezes determinantes importantes do destino de um grupo de células responsivas. Esta situação reduz significativamente o número de moléculas de sinalização que necessita ser empregado. A maioria das moléculas de sinalização é membro de várias, principalmente grandes, famílias. A sequência específica de molécula de sinalização (ligante) → receptor → via de transdução de sinal é frequentemente chamada de **via de sinalização**. Esta seção descreve as principais famílias de moléculas de sinalização que guiam o desenvolvimento embrionário.

Família do Fator de Crescimento Transformante- β

A **superfamília do fator de crescimento transformante- β (TGF- β)** consiste em numerosas moléculas que desempenham uma grande variedade de papéis durante a embriogênese e a vida pós-natal. A família TGF foi nomeada porque o seu primeiro membro descoberto (TGF- β_1) foi isolado de células transformadas por vírus. Só mais tarde é que se compreendeu que muitas moléculas de sinalização com funções muito diferentes durante a vida embrionária e pós-natal apresentam semelhança estrutural com esta molécula. A **Tabela 4.1** resume algumas destas moléculas e as suas funções.

Tabela 4.1

Membros da Superfamília do Fator de Crescimento Transformante- β Mencionados Neste Texto

Membro	Funções Representativas	Capítulos
TGF- β 1 ao TGF- β 5	Indução mesodérmica	5
	Proliferação de mio blastos	9
	Invasão da geleia cardíaca pelas células endoteliais atrioventriculares	17
Ativina	Proliferação da célula granulosa	1
	Indução mesodérmica	5
Inibina	Inibição da secreção de gonadotrofina pela hipófise	1
Substância inibidora mülleriana	Regressão dos dutos paramesonéfricos	16
Decapentaplégico	Sinalização no desenvolvimento dos membros	10
Vg1	Indução mesodérmica e da linha primitiva	5
BMP-1 a BMP-15	Indução da placa neural, indução da diferenciação esquelética e outras induções	5, 9, 10
Nodal	Formação do mesoderme e da linha primitiva, fixação axial esquerda-direita	5
Fator neurotrófico derivado de linhagem de célula glial	Indução do crescimento do broto uretérico, colonização neural do intestino	16, 12
Lefty	Determinação da assimetria corporal	5

BMP, proteína morfogenética óssea; TGF- β , fator de crescimento transformante- β .

A formação, a estrutura e as modificações do TGF- β ₁ são representativas de muitos tipos de moléculas de sinalização e são usadas como um exemplo (**Fig. 4.11**). Semelhante a muitos membros desta família, o TGF- β ₁ é um dímero ligado por dissulfeto, que é sintetizado como um par de precursores inativos de 390 aminoácidos. O precursor glicosilado consiste em uma pequena sequência sinal N-terminal, uma pró-região muito maior e um domínio bioativo C-terminal de 112 aminoácidos. A pró-região é clivada enzimaticamente do domínio bioativo em um local de quatro aminoácidos básicos adjacente ao domínio bioativo. Após a secreção pela célula, a pró-região da molécula permanece associada à região bioativa, assim fazendo com que a molécula permaneça em uma forma latente. Somente após a dissociação da pró-região da região bioativa que o dímero bioativo adquire sua atividade biológica.

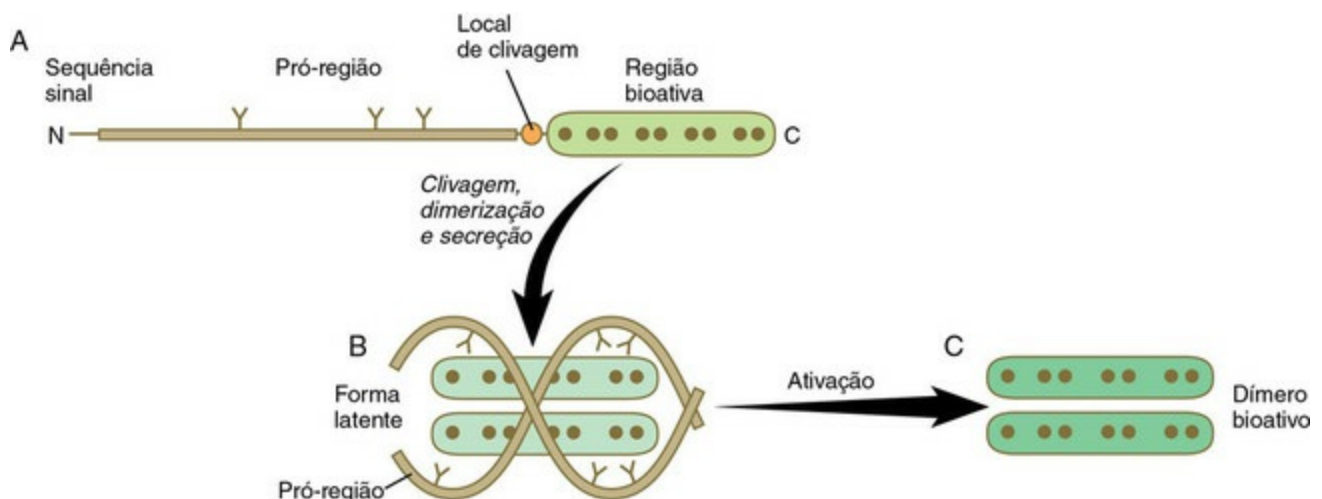


FIG. 4.11 Etapas na ativação do fator de crescimento, TGF- β 1.

A, O peptídeo recém-sintetizado consiste em uma região C-terminal bioativa, na qual está ligada uma longa pró-região glicosilada e uma sequência sinal N-terminal. **B**, A pró-região é clivada da região bioativa, e duas regiões bioativas secretadas formam um dímero que é mantido em uma forma latente por estar complexado com as pró-regiões separadas. **C**, Por meio de uma etapa de ativação,

o dímero bioativo é liberado das pró-regiões e pode funcionar como uma molécula de sinalização.

Dentre as subfamílias mais importantes da família do TGF- β estão as **proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs)**. Embora a BMP tenha sido originalmente descoberta como sendo agente ativo na indução do osso durante a cicatrização de fraturas, os 15 membros deste grupo têm papéis importantes no desenvolvimento da maioria das estruturas no embrião. As BMPs frequentemente exercem seus efeitos através da inibição de outros processos no embrião. Para tornar as coisas ainda mais complicadas, certas interações muito importantes no desenvolvimento embrionário (p. ex., indução do sistema nervoso central; p. 84) ocorrem devido à inibição da BMP por algumas outras moléculas. O resultado líquido é um efeito provocado pela inibição de um inibidor. As moléculas que inibem ou antagonizam a ação das BMPs estão listadas na **Tabela 4.2**. Estas moléculas se ligam aos dímeros de BMP secretados e interferem com a sua ligação aos receptores específicos.

Tabela 4.2

Principais Antagonistas Moleculares dos Fatores de Crescimento

BMPs	WNT
Nogina	Axina-1, Axina-2
Cordina	Dickkopf
Semelhante à cordina	Cerberus
Gastrulação retorcida	Wif (fator-1 inibidor de Wnt)
Folistatina	Sfrp (proteína relacionada ao frizzled secretado)
FSRP (proteína relacionada à folistatina)	Wise (Wnt modulador no ectoderme de superfície)
DAN/cerberus	
Gremlina	
Ectodina	
Coco	

SHH	FGF (FGFR)
Ciclo pamina (em plantas)	Sprouty

NODAL
Lefty-1
Semelhante a cerberus

Família do Fator de Crescimento Fibroblástico

O fator de crescimento fibroblástico (FGF) foi inicialmente descrito em 1974 como uma substância que estimula o crescimento de fibroblastos em cultura. Desde então, o originalmente descrito FGF expandiu-se em uma família de 22 membros, cada um dos quais com funções distintas. Muitos membros da família FGF têm papéis importantes em uma variedade de fases do desenvolvimento embrionário e em realizar funções, como a estimulação do crescimento dos capilares, no corpo pós-natal. Algumas das funções dos FGFs no desenvolvimento embrionário estão listadas na **Tabela 4.3**. Os FGFs secretados estão intimamente associados à matriz extracelular e devem se ligar ao sulfato de heparan para ativar os seus receptores.

Tabela 4.3

Membros da Família do Fator de Crescimento Fibroblástico Mencionados Neste Texto

FGF	Sistema de Desenvolvimento	Capítulo
FGF-1	Estimulação da proliferação de queratinócitos	9
	Indução inicial do fígado	15
FGF-2	Estimulação da proliferação de queratinócitos	9
	Indução do crescimento do pelo	9
	Crista ectodérmica apical no crescimento dos membros	10
	Estimulação da proliferação do mesênquima da mandíbula	14
	Indução inicial do fígado	15
	Indução dos túbulos renais	16
FGF-3	Formação da orelha interna	13
FGF-4	Manutenção da atividade mitótica no trofoblasto	3
	Crista ectodérmica apical no crescimento dos membros	10
	União do esmalte do dente em desenvolvimento	14
	Estimulação da proliferação do mesênquima da mandíbula	14
FGF-5	Estimulação da formação do placódio ectodérmico	9
FGF-8	Organização istmica: padronização do mesencéfalo	6
	Crista ectodérmica apical no crescimento dos membros	10
	Da crista neural anterior, regulação do desenvolvimento das vesículas ópticas e do telencéfalo	11
	Indução dentária inicial	14
	Estimulação da proliferação do mesênquima da crista neural da região frontonasal	14
	Estimulação da proliferação do mesênquima da mandíbula	14
	Indução das papilas filiformes da língua	14
	Indução inicial do fígado	15
	Crescimento do tubérculo genital	16
FGF-9	Crista ectodérmica apical no crescimento dos membros	10
FGF-10	Indução dos membros	10
	Morfogênese da ramificação no pulmão em desenvolvimento	15
	Indução da próstata	16
	Crescimento do tubérculo genital	16
FGF-17	Crista ectodérmica apical no crescimento dos membros	10

FGF, fator de crescimento fibroblástico.

Semelhante às outras moléculas de sinalização, a atividade do FGF é regulada de muitas maneiras. Em contraste com as BMPs, que são reguladas por várias moléculas que se ligam a elas no espaço extracelular, os FGFs são regulados principalmente em processos mais posteriores. As formas de regulação do FGF incluem as seguintes: (1) modificações de sua interação com os proteoglicanos heparan no complexo receptor; (2) regulação na membrana da célula responsiva através das ações de proteínas transmembrana; e (3) regulação intracelular por moléculas, como a **sprouty**, que se associa a partes da maquinaria de transdução de sinal da célula responsiva. Um tema principal no papel das moléculas de sinalização no desenvolvimento embrionário é a

variação, tanto na variedade de formas de moléculas sinalizadoras na mesma família quanto nas formas pelas quais sua atividade é regulada. A maior parte destes detalhes está fora do escopo deste livro, mas para o aluno iniciante é importante reconhecer que eles existem.

Família Hedgehog

As moléculas de sinalização *hedgehog* estouraram na cena embrionária dos vertebrados em 1994 e estão dentre as mais importantes moléculas de sinalização conhecidas ([Tabela 4.4](#)). Relacionada à molécula de polaridade segmentar, *hedgehog*, em *Drosophila*, as três *hedgehogs* de mamíferos foram dados os nomes extravagantes de: deserto, indiano e *sonic hedgehog*. O nome *hedgehog* surgiu porque as larvas mutantes de *Drosophila* contêm bandas espessas de crescimentos pontiagudos em seus corpos.

Tabela 4.4

Locais no Embrião em que o Sonic Hedgehog Funciona como uma Molécula de Sinalização

Centro de Sinalização	Capítulos
Nó primitivo	5
Notocorda	6, 11
Placa do assoalho do tubo (sistema nervoso)	11
Portais intestinais	6
Zona de atividade de polarização (membro)	10
Folículos dos pelos e das penas	9
Crista ectodérmica dos processos faciais	14
Ectoderme apical do segundo arco faríngeo	14
Crista dos brotos epiteliais no pulmão em crescimento	15
Padronização da retina	13
Crescimento do tubérculo genital	16

Sonic hedgehog (**shh**) é uma proteína com uma região N-terminal altamente conservada e uma região C-terminal mais divergente. Após sua síntese e liberação do pró-peptídeo do retículo endoplasmático granular, o peptídeo sinal é clivado e ocorre a glicosilação no peptídeo restante ([Fig. 4.12](#)). Ainda dentro da célula, o peptídeo shh passa por autoclivagem através da atividade catalítica da sua parte C-terminal. Durante a clivagem, o segmento N-terminal torna-se covalentemente ligado ao colesterol. O peptídeo N-terminal de 19-kD é secretado pela célula, mas ele permanece ligado à superfície da célula que o produziu. Toda a atividade de sinalização da shh reside no segmento N-terminal. Através da atividade de outro produto gênico (disp [*dispatched*] em *Drosophila*), o segmento N-terminal da shh, ainda ligado ao colesterol, é liberado da célula. O peptídeo C-terminal não tem papel na sinalização.

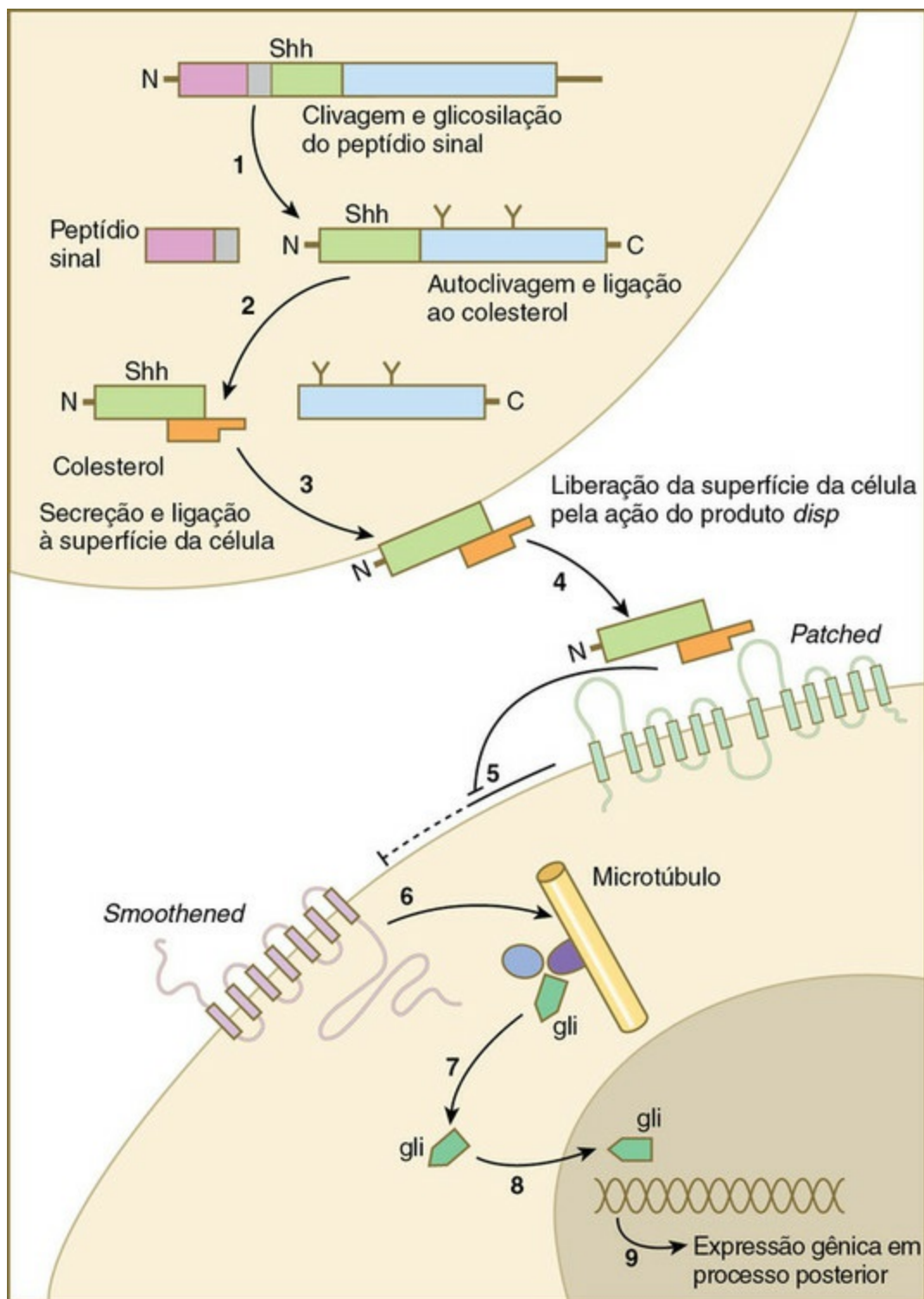


FIG. 4.12 A via de sinalização do *sonic hedgehog* (shh).

(1) O peptídeo sinal é clivado do polipeptídeo recém-sintetizado, e o restante sofre glicosilação; (2) o peptídeo restante sofre autoclivagem sob a influência da porção C-terminal, e o colesterol se liga à parte N-terminal, que é a parte ativa da molécula; (3) a parte N-terminal é secretada e se liga à superfície da célula; (4) a molécula de shh ligada é liberada da superfície da célula através da ação de um produto de *dispersed* (*disp*); (5) a shh liberada inibe o efeito inibitório do Patched na *smoothened*; (6) ao ser liberada da influência inibitória do Patched, a *smoothened* emite um sinal que (7) libera o fator de transcrição Gli de um complexo de moléculas ligadas aos microtúbulos; (8) o Gli entra no núcleo e se liga ao DNA, (9) influenciando a expressão de muitos genes.

Na superfície de uma célula-alvo, a shh, ainda associada ao colesterol, se liga a um receptor, **Patched** (Ptc), intimamente associado à outra proteína transmembrana, **smoothened** (smo). O Ptc normalmente inibe a atividade de sinalização da smo, mas a shh inibe a atividade inibitória do Ptc, assim permitindo que a smo libere um sinal

intracelular. Pela mediação de várias outras moléculas, que estão normalmente ligadas aos microtúbulos, a smo por fim ativa o fator de transcrição *Zinc finger-5*, **Gli**, que se movimenta para o núcleo, se liga aos locais específicos no DNA dessa célula e assim afeta a expressão gênica da célula-alvo.

Família Wnt

A família de moléculas de sinalização **Wnt** é complexa, com 18 membros representados no camundongo. Relacionada ao gene de polaridade segmentar *Wingless* em *Drosophila*, as Wnts desempenham papéis dramaticamente diferentes em diferentes classes de vertebrados. Em anfíbios, as Wnts são fundamentais para a dorsalização do embrião em um estágio muito precoce, enquanto o seu papel no desenvolvimento de embriões de camundongos em pré-implantação parece ser mínimo. Em mamíferos, as Wnts desempenham muitos papéis importantes durante o período de gastrulação. Conforme muitos órgãos primordiais começam a tomar forma, a via da Wnt ativa estimula a proliferação celular, que é necessária para conduzir estas estruturas às suas proporções normais. Mais tarde, no desenvolvimento, as Wnts estão envolvidas em uma variedade de processos relacionados à diferenciação e a polaridade celular.

As Wnts foram descritas como sendo “mais rígidas” que as outras moléculas de sinalização, e elas muitas vezes interagem com os componentes da matriz extracelular. Sua via de sinalização é complexa e ainda não está completamente compreendida (Fig. 4.16). Semelhante à maioria das outras moléculas de sinalização, a atividade das Wnts pode ser regulada por outras moléculas inibitórias (Tabela 4.2). Algumas moléculas inibitórias, como o **fator inibidor de Wnt-1 (WIF-1)** e o **cerberus**, se ligam diretamente à molécula de Wnt. Outras, como a **dickkopf**, efetuam inibição que ocorre através da ligação ao complexo receptor.

Outras Ações das Moléculas de Sinalização

Uma importante e mais recente realização em embriologia molecular é quantas vezes moléculas sinalizadoras atuam inibindo as ações de outras moléculas sinalizadoras. Por exemplo, as moléculas de sinalização **cordina**, **nogina** e **gremlina** todas inibem a atividade da BMP, que atua frequentemente como um inibidor (Tabela 4.2).

Evidências de vários sistemas de órgãos em desenvolvimento indicam que algumas moléculas de sinalização (p. ex., shh e membros da família FGF) são reguladores positivos de crescimento, enquanto outras (p. ex., alguns membros da família BMP) servem como reguladores negativos de crescimento. O desenvolvimento normal de uma variedade de órgãos necessita de um equilíbrio entre as atividades destes reguladores positivos e negativos. Estas interações são descritas mais adiante no texto para os mais diversos sistemas de órgãos em desenvolvimento como membros, pelos (ou penas), dentes e a ramificação de dutos nos pulmões, rins e próstata.

Moléculas Receptoras

Para que as moléculas de sinalização intercelular exerçam um efeito nas células-alvo, elas devem normalmente interagir com receptores nestas células. A maioria dos receptores está localizada na superfície da célula, mas alguns, especialmente aqueles para as moléculas lipossolúveis, como esteroides, retinoides e hormônios da tireoide, são intracelulares.

Os **receptores da superfície celular** são tipicamente proteínas transmembrana com domínios extracelular, transmembrana e citoplasmático ([Fig. 4.2](#)). O domínio extracelular contém um sítio de ligação para o **ligante**, que é tipicamente um hormônio, uma citocina ou um fator de crescimento. Quando o ligante se liga a um receptor, ele provoca uma mudança conformacional no domínio citoplasmático da molécula do receptor. Os receptores da superfície celular são de dois tipos principais: (1) receptores com atividade de proteína quinase intrínseca e (2) receptores que usam um sistema de mensageiro secundário para ativar proteínas quinases citoplasmáticas. Um exemplo do primeiro tipo é a família dos receptores para FGFs, na qual o domínio citoplasmático apresenta atividade **tirosina quinase**. Os receptores para os fatores de crescimento da superfamília do TGF- β também são deste tipo, mas nestes o domínio citoplasmático contém atividade **serina/treonina quinase**. Nos receptores da superfície celular do segundo tipo, a atividade de proteína quinase é separada da própria molécula do receptor. Este tipo de receptor também é ativado através da ligação com um ligante (p. ex., neurotransmissor, hormônio peptídico, fator de crescimento), mas uma série de etapas intermediárias é necessária para ativar a proteína quinase citoplasmática. Um receptor de superfície, **Notch**, é introduzido em mais detalhes no [Quadro 4.2](#) como um exemplo específico de um receptor que apresenta muitos papéis importantes no desenvolvimento embrionário.

Quadro 4.2 Inibição Lateral e o Receptor Notch

O desenvolvimento normal de muitos tecidos começa com uma população de células em níveis equivalentes do desenvolvimento. Em algum momento, uma destas células começa a se diferenciar em um tipo de célula madura dominante, como um neurônio, e, ao fazer isto, ela transmite às suas células vizinhas um sinal que as impede de se diferenciarem no mesmo tipo de célula. Como uma consequência, estas células vizinhas são forçadas a se diferenciarem em um segundo tipo de célula, como uma célula da glia no sistema nervoso central ([Fig. 4.13](#)). Este tipo de sinalização de uma célula dominante para suas vizinhas subservientes é chamado de **inibição lateral**.

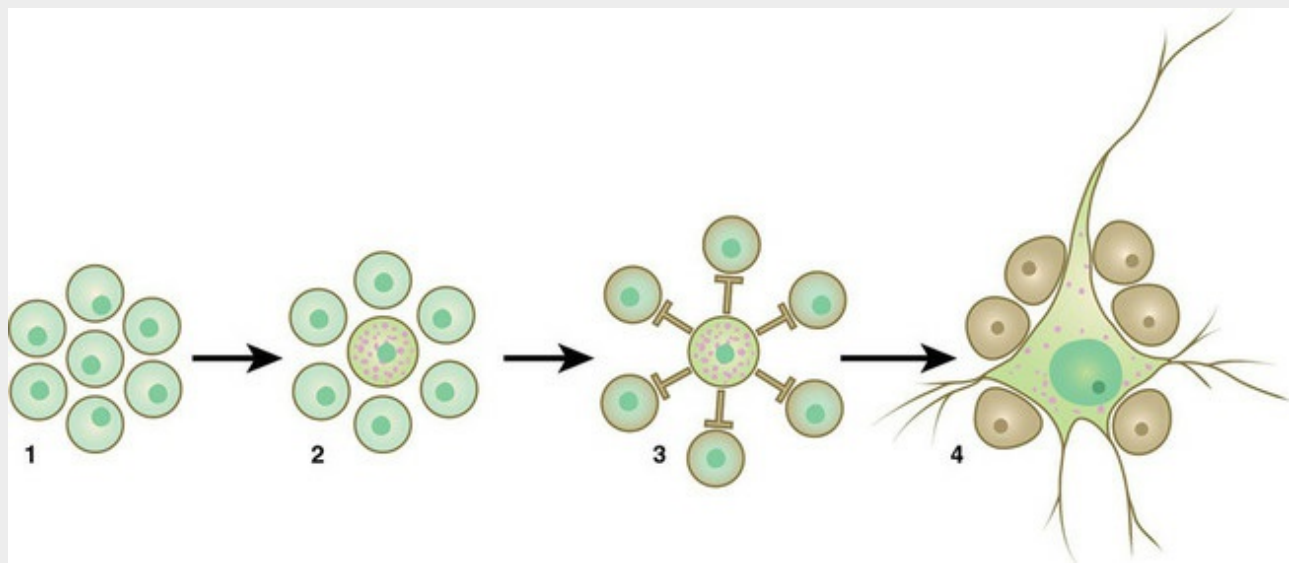


FIG. 4.13 Um exemplo de inibição lateral.

(1) Uma população de células em níveis equivalentes no desenvolvimento; (2) uma célula, seja por sua posição ou através de fatores estocásticos (aleatório), começa a se desenvolver ao longo de uma via dominante antes das suas células vizinhas; (3) a célula selecionada libera sinais inibitórios (inibição lateral) que impede suas células vizinhas de se diferenciarem no tipo de célula dominante; (4) a célula selecionada diferenciada em um tipo de célula madura (p. ex., um neurônio), enquanto as suas células vizinhas se diferenciam em fenótipos secundários (p. ex., células da glia).

O mecanismo comum de inibição lateral é a via de sinalização **Notch**, que é tão básica que tem sido preservada praticamente inalterada ao longo do reino animal. Notch é um receptor de superfície celular de 300-kD com um grande domínio extracelular e um pequeno domínio intracelular. O receptor Notch torna-se ativado quando ele se combina com ligantes (**Delta** ou **Jagged** em vertebrados) que se estendem a partir da superfície da célula dominante. Isto desencadeia uma via que inibe a célula vizinha de se diferenciar no fenótipo dominante.

Uma versão abreviada desta via é como a seguir (**Fig. 4.14**): a complexação de Notch com o seu ligante (p. ex., Delta) estimula uma reação de protease intracelular que cliva o domínio intracelular da molécula de Notch. O domínio intracelular de Notch liberado torna-se translocado para o núcleo, mas neste caminho ele pode se tornar associado às proteínas reguladoras, como **Deltex**. No interior do núcleo, o domínio intracelular de Notch se combina com vários fatores de transcrição dupla-hélice, e este complexo se liga ao DNA de um gene chamado *enhancer of split*. O produto deste gene é outro fator de transcrição que regula outros genes. Isto reprime certos genes do complexo **Achaete-Scute**, cuja função é promover o desenvolvimento neuronal. Através desta via complexa, às células subservientes, no sistema nervoso, por exemplo, é negada a oportunidade de se diferenciarem em neurônios e, em vez disso, seguem uma via secundária, que as leva a se tornarem células da glia.

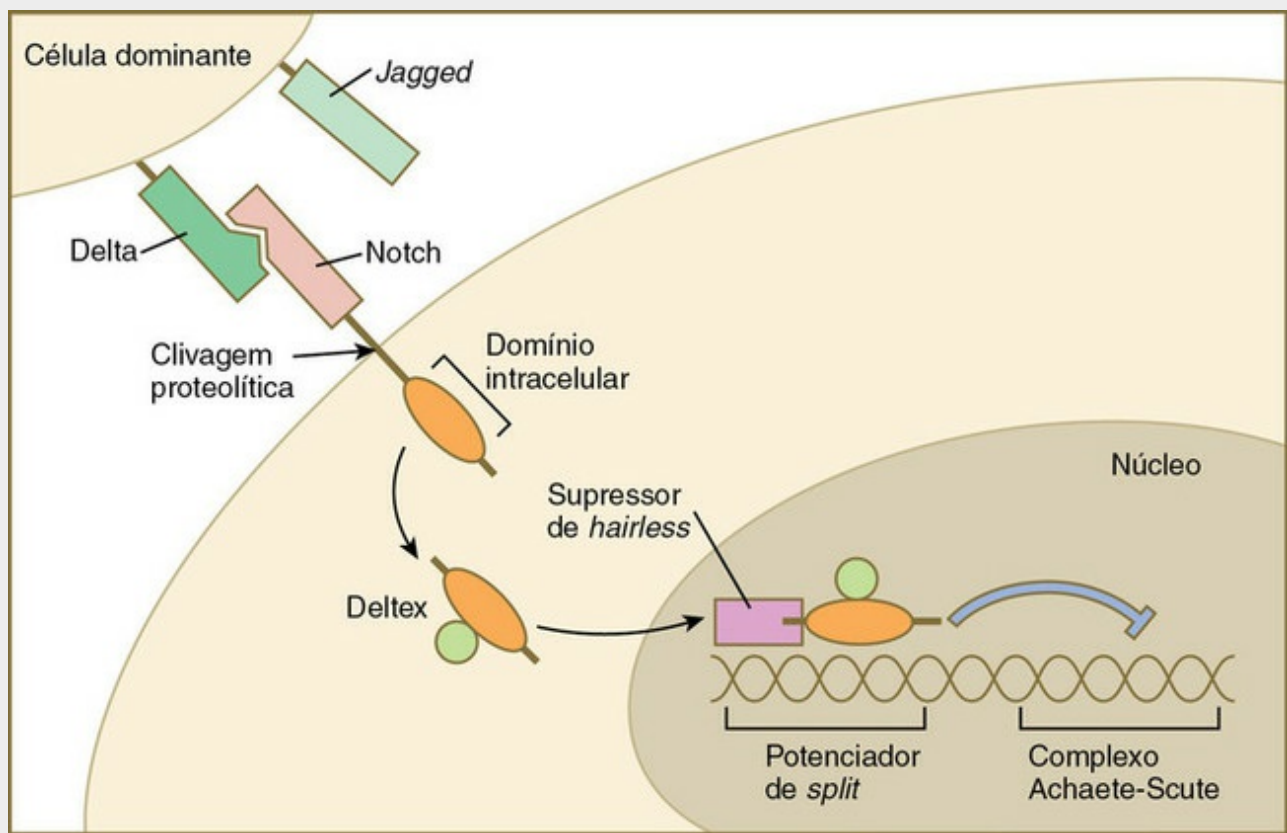


FIG. 4.14 A via Delta-Notch.

Quando Delta a partir de uma célula dominante se liga ao Notch na superfície da célula vizinha, a clivagem proteolítica libera o domínio intracelular de Notch, que se associa com Deltex e entra no núcleo. Lá ele se liga ao Supressor de *hairless* e serve como um fator de transcrição, que se liga ao Potenciador de *split*. Isto envia uma influência inibitória que reprime a expressão de genes, como o complexo *Achaete-Scute*, que de outro modo promove a diferenciação.

Tão complexa quanto parece, esta descrição é uma versão muito abreviada desta via inibitória e de seus elementos de controle. Quanto mais se aprende sobre todos os elementos envolvidos nesta via, eles provavelmente vão parecer um componente de uma imensa rede de vias regulatórias que interagem de formas muito complexas para integrar as influências ambientais internas e externas que determinam o destino final do desenvolvimento de uma célula.

Transdução de Sinal

A **transdução de sinal** é o processo pelo qual o sinal fornecido pelo **primeiro mensageiro** (isto é, o fator de crescimento ou outra molécula de sinalização) é traduzido em uma resposta intracelular. A transdução de sinal é muito complexa. Ela começa com uma resposta à ligação da molécula de sinalização ao seu receptor e resulta na mudança da conformação do receptor. Esse processo desencadeia uma reação em cadeia de ativação ou inibição de uma série de moléculas citoplasmáticas, cuja função é transmitir o sinal para o núcleo, onde ele finalmente influencia a expressão gênica. É comum falar sobre as vias de transdução de sinal como se elas fossem linhas retas, mas na realidade a transdução de sinal deve ser vista como uma rede massiva, submetida a uma ampla variedade de influências moduladoras. Apesar desta complexidade, a transdução de sinal pode ser vista como vias lineares para fins de apresentação. Várias vias principais de

relevância para as moléculas de sinalização tratadas neste texto estão resumidas aqui.

Os membros da família FGF se conectam com a **via do receptor de tirosina-quinase (TRK)** (**Fig. 4.15A**). Após o FGF se ligar ao receptor, uma proteína G próxima ao receptor torna-se ativada e desencadeia uma longa sequência de reações intracitoplasmáticas, começando com RAS e terminando com a entrada de ERK no núcleo, e a sua interação com os fatores de transcrição. Os membros da família TGF- β primeiro se ligam a um receptor serina/treonina quinase tipo II, que se associa com um receptor tipo I (**Fig. 4.15B**). Este processo ativa uma via dominada pelas proteínas **Smad**. Duas Smads diferentes (R-Smad e Co-Smad) dimerizam e entram no núcleo. O dímero de Smad se liga a um cofator e é então capaz de se ligar a alguns elementos reguladores no DNA.

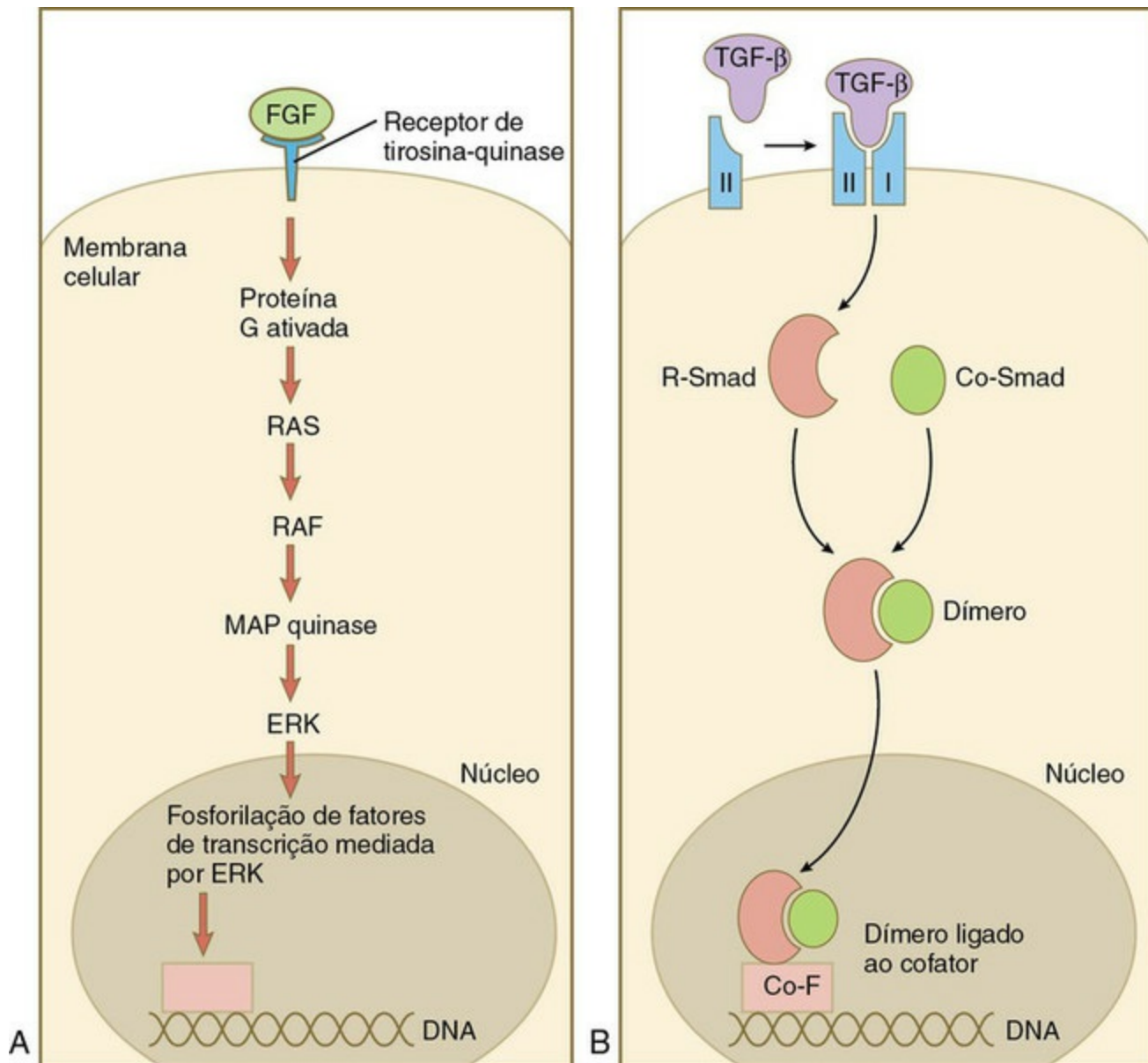


FIG. 4.15 **A**, Fator de crescimento fibroblástico (FGF) e a via de transdução de sinal do receptor de tirosina-quinase. **B**, Fator de crescimento transformante- β (TGF- β) se ligando a um receptor serina/treonina quinase tipo II e ativando uma via posterior envolvendo as proteínas Smad.

A via *hedgehog* já foi introduzida na **Fig. 4.12**. A complexa **via WNT** primeiro envolve a ligação da molécula Wnt ao seu receptor transmembrana, **Frizzled**. De uma maneira

ainda não completamente entendida, Frizzled interage com a proteína citoplasmática **Disheveled**, que se amarra a um complexo de numerosas moléculas (**complexo de destruição**), que na ausência de Wnt provoca a degradação de uma importante proteína citoplasmática, a **β -catenina** (Fig. 4.16). Se a β -catenina não for destruída, ela entra no núcleo, em que atua como um poderoso adjuvante para os fatores de transcrição que determinam os padrões de expressão gênica.

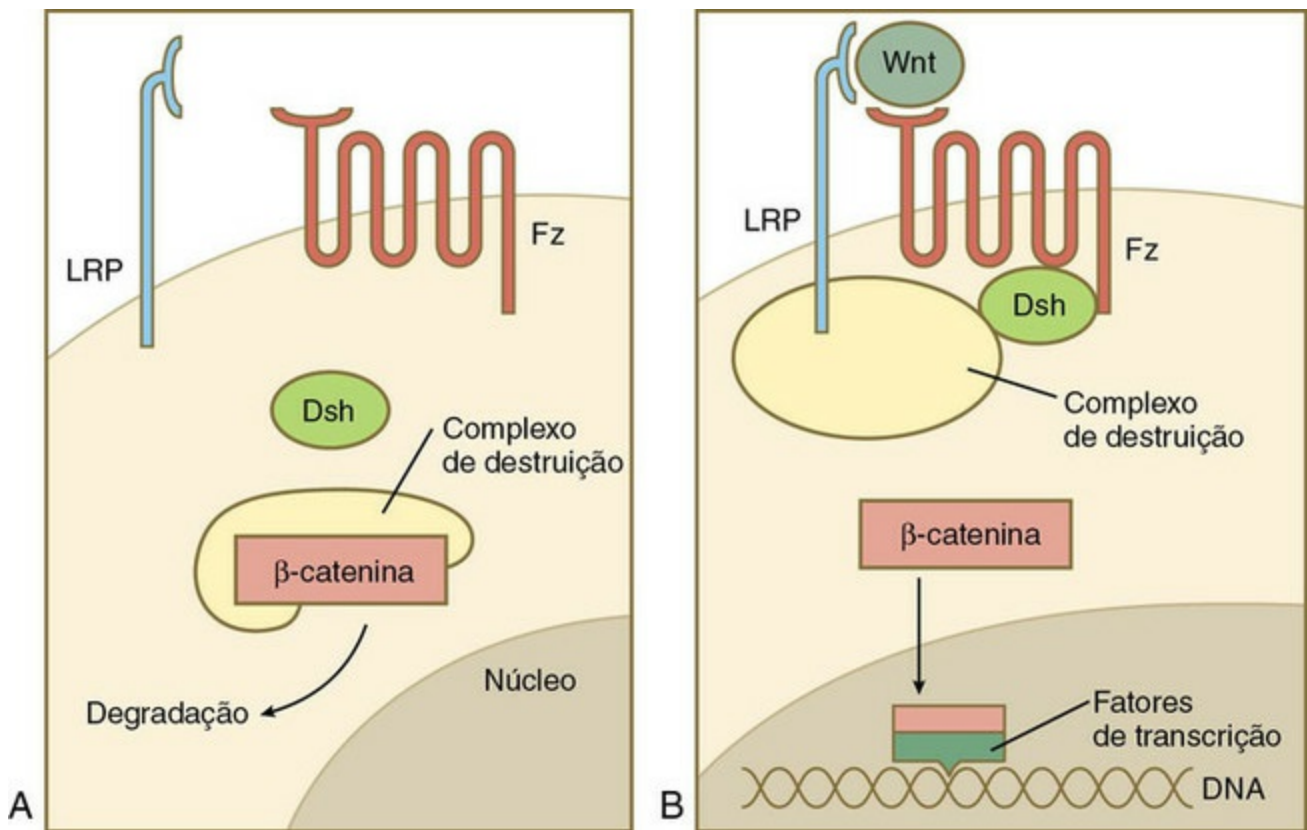


FIG. 4.16 A via de sinalização Wnt operando através da β -catenina.

A, Na ausência de um sinal Wnt, a β -catenina se liga a um complexo de destruição e é degradada.

B, Na presença de Wnt, o receptor Frizzled (Fz) ativa Disheveled (Dsh), que impede que o complexo de destruição degrade a β -catenina. A β -catenina então entra no núcleo, onde ela forma um complexo com os fatores de transcrição.

A via mais recentemente descoberta, a via **Hippo**, altamente conservada em filogenia, está provando ser muito importante na regulação do crescimento de órgãos em todo o reino animal. A perda da função de Hippo resulta em crescimento descontrolado de estruturas que vão desde a cutícula de *Drosophila* até o fígado de mamíferos. Em mamíferos, Hippo restringe a proliferação celular e promove a remoção de células em excesso através da apoptose. Ela está envolvida na manutenção do equilíbrio entre as células-tronco e as células diferenciadas na vida pré-natal e pós-natal.

Estas e outras vias de transdução de sinal menos proeminentes são as efetoras intracelulares de muitos eventos de sinalização que são necessários para o desdobramento dos numerosos programas coordenados que guiam a progressão ordenada do desenvolvimento embrionário. Os exemplos específicos envolvidos nestas vias de sinalização são frequentemente mencionados nos capítulos subsequentes.

Pequenos RNAs

A descoberta dos miRNAs pouco antes do ano 2000 adicionou uma nova e complexa dimensão ao nosso entendimento sobre a regulação genética do desenvolvimento.

Pequenos RNAs são pequenas moléculas de RNA não codificantes que exercem uma gama enorme de influências na expressão gênica, principalmente em nível pós-transcricional. Em vertebrados, os pequenos RNAs podem ser divididos em dois grupos principais: aqueles envolvidos na gametogênese e aqueles que atuam durante a embriogênese. Daqueles que atuam durante a gametogênese, os RNAs que interagem com Piwi (**piRNAs**) são importantes na espermatogênese, e os pequenos RNAs endógenos de interferência (**endosRNAs**) têm papéis vitais na ovogênese. Os **miRNAs** são expressos em tecidos somáticos durante o desenvolvimento embrionário.

Embora os pequenos RNAs atuem por meio de uma desconcertante variedade de mecanismos, uma via principal está perto de ser comum (**Fig. 4.17**). Os miRNAs frequentemente começam como moléculas de fita dupla com um *hairpin loop*. Através da atividade de uma enzima chamada **Dicer**, o precursor do miRNA é clivado, resultando em uma fita simples de miRNA, que é então ligada a um membro da família da **proteína Argonaute (AGO)**. Em muitos casos, o complexo AGO-siRNA possui atividade RNase e é capaz de romper enzimaticamente uma molécula de RNA-alvo. Desta maneira, a expressão de genes específicos é modulada. Pela aplicação deste princípio, geneticistas do desenvolvimento são capazes de atingir a interrupção de genes específicos sob investigação através da interferência com os mRNAs que estes genes produzem.

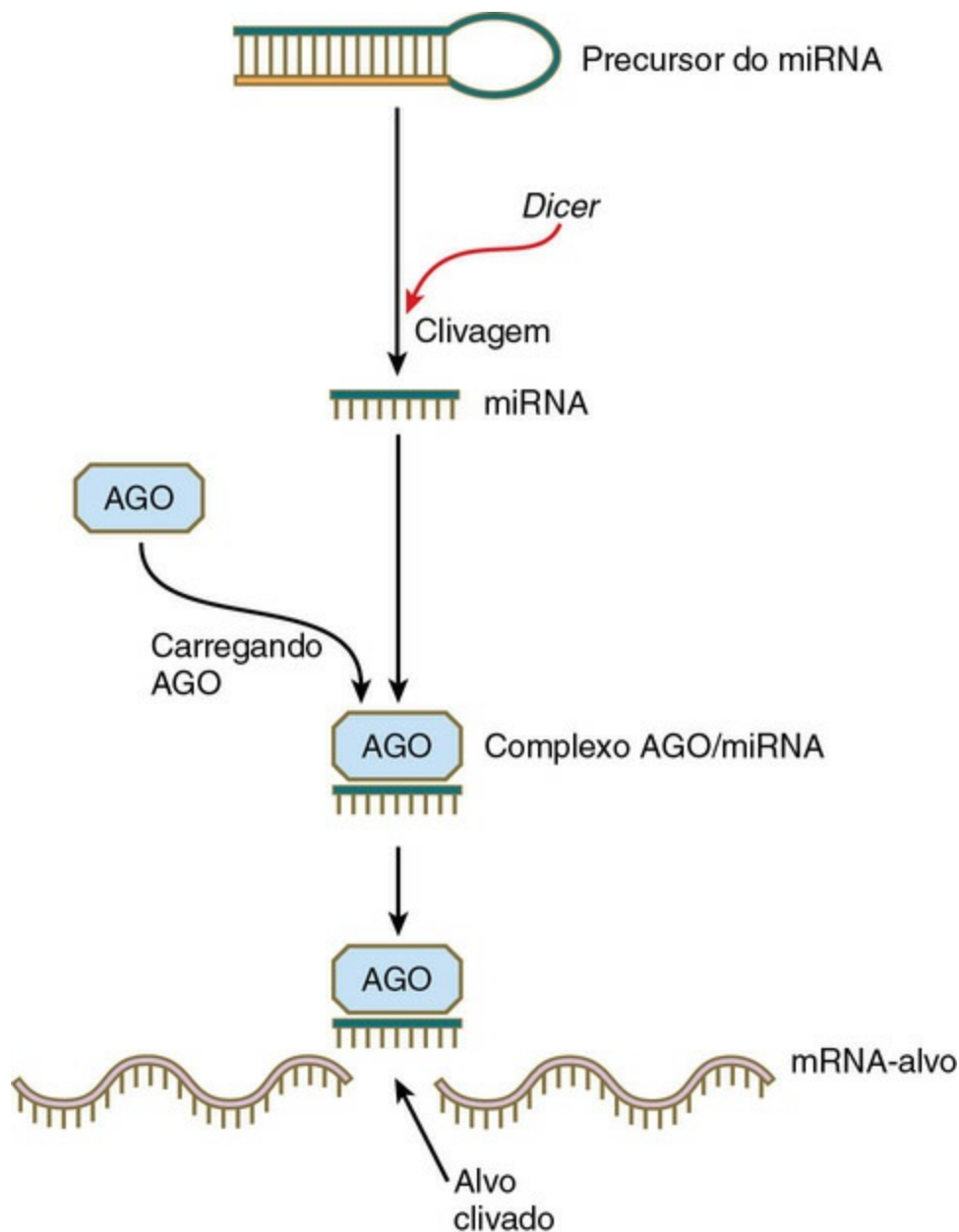


FIG. 4.17 Resumo esquemático dos principais elementos da via microRNA (miRNA).

A molécula precursora de dupla-hélice, frequentemente contém um *hairpin loop*, é clivada por Dicer, resultando em uma pequena molécula de miRNA, que é então associada a uma proteína Argonaute (AGO). Este complexo se aproxima do mRNA-alvo e através de sua atividade RNase intrínseca, cliva a molécula de mRNA-alvo, desse modo inativando-a.

Ácido Retinoico

Durante anos, a **vitamina A (retinol)** e o seu metabólito, o **ácido retinoico**, foram conhecidos por desempenharem papéis muito importantes, mas igualmente enigmáticos, no desenvolvimento embrionário. Na década de 1960, investigadores encontraram que uma grave deficiência ou um excesso de vitamina A resultavam em um amplo espectro de anomalias congênitas graves que podem envolver a face, olhos, rombencéfalo, membros ou sistema urogenital. Foi apenas na década de 1990, quando as proteínas ligantes e os receptores para os retinoides foram caracterizados e o desenvolvimento de vários nocautes foi investigado, que as pistas específicas para a função da vitamina A na embriogênese começaram a surgir.

A vitamina A entra no corpo do embrião como retinol e se liga a uma proteína ligante de retinol, que se une aos receptores de superfície celular específicos ([Fig. 4.18](#)). O retinol é liberado deste complexo e entra no citoplasma, onde se liga à **proteína ligante de retinol celular (CRBP I)**. No citoplasma, o retinol *all-trans* é enzimaticamente convertido primeiro à retinaldeído *all-trans* e em seguida para ácido retinoico *all-trans*, o retinoide com a mais potente atividade biológica ([Fig. 4.18](#)). A CRBP e a **proteína ligante de ácido retinoico celular (CRABP I)** podem atuar controlando a quantidade de retinoides que entram no núcleo. Quando liberado da CRABP, o ácido retinoico entra no núcleo, onde tipicamente se liga a um heterodímero consistindo em um membro da família α , β ou γ do **receptor do ácido retinoico (RAR)** e um membro da família α , β ou γ do **receptor de retinoide X (RXR)**. Este complexo de ácido retinoico e receptor heterodímero se liga a um **elemento responsivo ao ácido retinoico (RARE)** no DNA, geralmente na região potenciadora de um gene, e atua como um fator de transcrição, controlando a produção do produto de um gene.

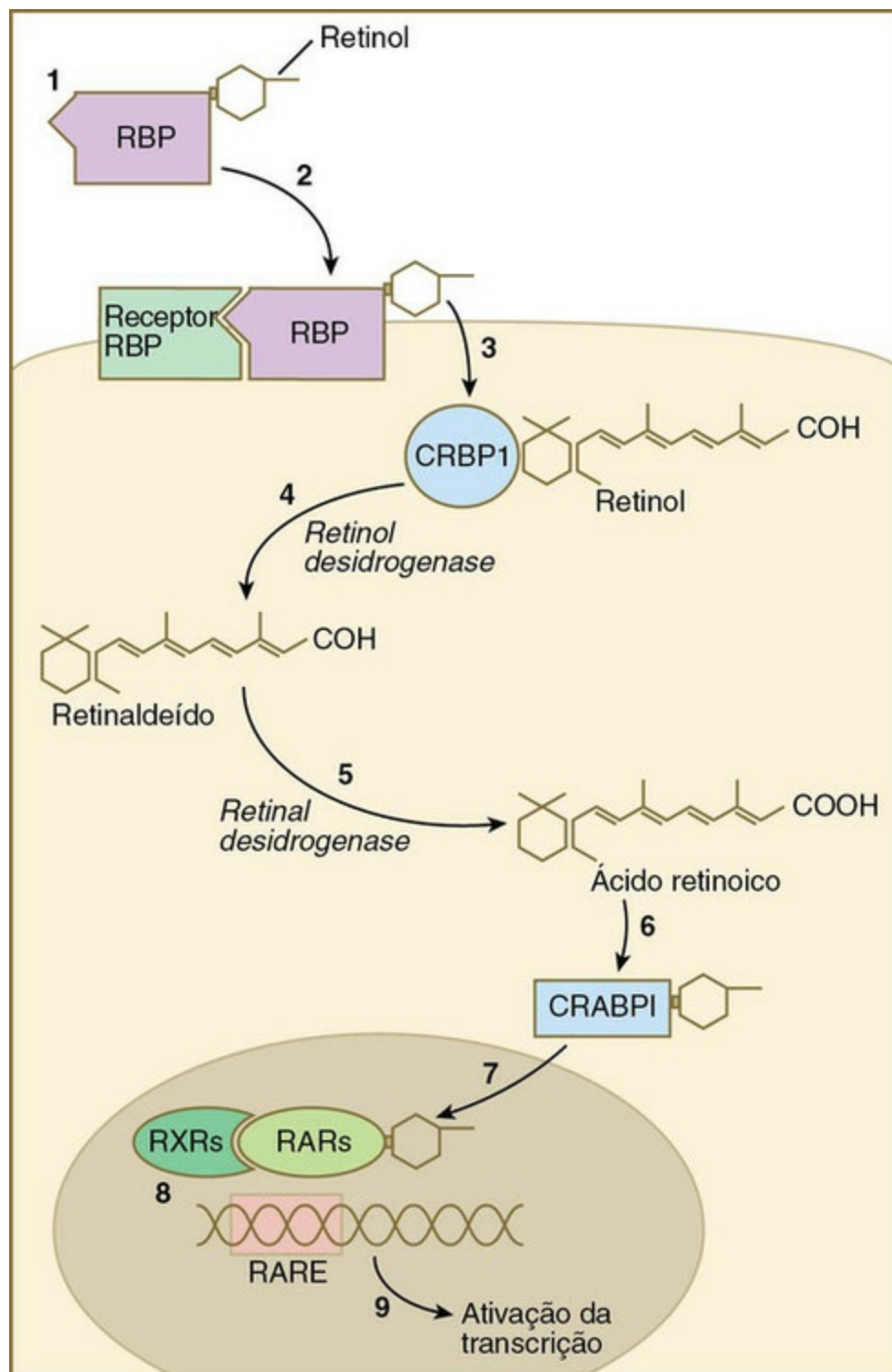


FIG. 4.18 A via da vitamina A em uma célula.

(1) O retinol torna-se ligado a uma proteína ligadora de retinol (RBP) fora da célula; (2) este complexo se liga a um receptor de RBP na superfície da célula; (3) o retinol é liberado no citoplasma e se liga a uma RBP citoplasmática (CRBP I); (4) através da ação da retinol desidrogenase, o retinol é convertido para retinaldeído (5), que é convertido para ácido retinoico pela retinal desidrogenase; (6) o ácido retinoico se liga a um receptor citoplasmático (CRABP I) e é levado para o núcleo; (7) no interior do núcleo, o ácido retinoico se liga a um dímero de dois receptores de ácido retinoico nuclear (RXR e RAR); (8) este complexo se liga a um elemento de resposta ao ácido retinoico (RARE) no DNA e (9) ativa a transcrição de genes-alvo.

O ácido retinoico é produzido e utilizado em regiões locais específicas em vários momentos durante a vida pré-natal e pós-natal. Dentre os seus alvos iniciais bem-definidos no desenvolvimento estão certos genes *Hox* (p. ex., *Hoxb-1*); a expressão incorreta destes genes provocada pela falta ou excesso de ácido retinoico pode resultar

em sérios distúrbios na organização do rombencéfalo e da crista neural na faringe. Um dos exemplos mais espetaculares do poder do ácido retinoico é a sua capacidade de provocar pares extras de membros ao lado das caudas em regeneração dos anfíbios (Fig. 4.19). Isto é um exemplo verdadeiro de uma mudança homeótica em um vertebrado, semelhante à formação de moscas com asas ou pernas duplas em vez de antenas em *Drosophila* (p. 59).

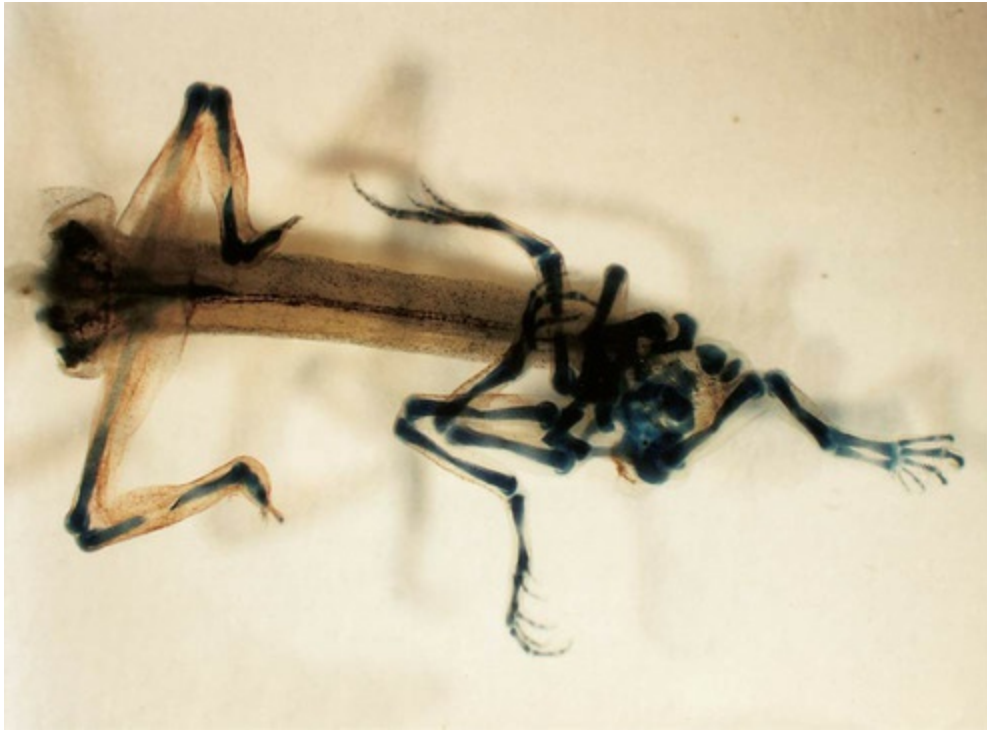


FIG. 4.19 Uma preparação esquelética mostrando um aglomerado de quatro pernas supranuméricas (*direita*) crescendo da cauda em regeneração de um girino que foi colocado em uma solução de vitamina A após a amputação da cauda. Este é um exemplo de uma transformação homeótica. (Cortesia de M. Maden, London.)

Genes do Desenvolvimento e Câncer

Muitos cânceres são provocados por genes mutados, e muitos destes são genes que desempenham um papel no desenvolvimento embrionário normal. Duas classes principais de genes estão envolvidas na formação de tumor, e cada classe utiliza um mecanismo diferente na estimulação da formação do tumor.

Os **proto-oncogenes**, uma classe envolvendo uma variedade de tipos de moléculas diferentes, induzem a formação de tumor através de alelos dominantes de ganho de função que resultam em crescimento desregulado. Por meio de vários tipos de mecanismos, como mutações pontuais, amplificação seletiva ou rearranjos cromossômicos, os proto-oncogenes podem se tornar convertidos à **oncogenes**, que são os efetores reais da proliferação celular mal controlada. Os proto-oncogenes direcionam a formação normal de moléculas, incluindo certos fatores de crescimento, receptores de fatores de crescimento, proteínas ligadas à membrana e de sinalização citoplasmática e

fatores de transcrição.

A outra classe de genes envolvidos na formação de tumor consiste em **genes supressores de tumor**, que normalmente atuam para imitar a frequência das divisões celulares. Os alelos recessivos de perda de função destes genes falham em suprimir a divisão celular, desse modo resultando em divisões descontroladas em populações definidas de células. Um bom exemplo de um gene supressor de tumor é o *Patched*, já discutido como o receptor transmembrana para a molécula de sinalização, shh. O *Patched* normalmente inibe a atividade da smo. As mutações de *Patched* eliminam a inibição da smo e tornam possível a atividade posterior descontrolada da smo que estimula o genoma da célula afetada. Tal mutação de *Patched* é a base para o tipo mais comum de câncer, o **carcinoma de célula basal**, da pele. O próprio shh está envolvido nos tumores do trato digestivo. O shh está aumentado em tumores do esôfago, estômago, trato biliar e pâncreas, mas a via *hedgehog* não está ativa em linhagens de células tumorais do cólon.

Resumo

As evidências têm aumentado de que o plano corporal básico de embriões de mamíferos está sob o controle de muitos dos mesmos genes que foram identificados como controladores da morfogênese em *Drosophila*. Nestas espécies, os eixos básicos são fixados através das ações de genes de efeitos maternos. As baterias de genes de segmentação (genes *gap*, *pair-rule* e polaridade segmentar) são ativadas em seguida. Dois grupos de genes homeóticos em seguida conferem uma característica morfogênética específica para cada segmento do corpo. Devido à sua natureza reguladora, os embriões de mamíferos não são tão rigidamente controlados pelas instruções genéticas como são os embriões de *Drosophila*.

O homeobox, uma região altamente conservada de 180 pares de base, é encontrado em múltiplos genes diferentes em quase todos os animais. A proteína homeobox é um fator de transcrição. Os genes contendo homeobox são organizados ao longo do cromossomo em uma ordem específica e são expressos ao longo do eixo craniocaudal do embrião na mesma ordem. A ativação de genes homeobox pode envolver interações com outros agentes ativos morfogeneticamente, como o ácido retinoico e o TGF- β .

Muitas das moléculas que controlam o desenvolvimento podem ser atribuídas a vários grupos amplos. Um grupo é o de fatores de transcrição, dos quais os produtos de genes contendo homeobox são apenas um dos muitos tipos. Uma segunda categoria é a das moléculas de sinalização, muitas das quais são efetoras de interações indutivas.

Algumas destas são membros de grandes famílias, como as famílias do TGF- β e do FGF. Uma importante classe de moléculas de sinalização são as proteínas *hedgehog*, que mediam as atividades de muitos centros de organização importantes no embrião inicial. As moléculas de sinalização interagem com células responsivas através da ligação aos receptores de superfície ou citoplasmáticos específicos. Estes receptores representam os elementos iniciais das complexas vias de transdução de sinal, que traduzem o sinal para um evento intracelular que resulta em novos padrões de expressão gênica nas células responsivas. Os pequenos RNAs desempenham papéis importantes no controle da expressão gênica, principalmente nos níveis pós-transcricionais. O ácido retinoico (vitamina A) é uma poderosa, mas pouco entendida, molécula do desenvolvimento. A expressão incorreta de ácido retinoico provoca mudanças de nível em estruturas axiais através de interações com os genes *Hox*.

Muitos cânceres são causados por mutações de genes envolvidos no desenvolvimento normal. Duas classes principais de genes causadores de câncer são os proto-oncogenes, que induzem a formação de tumor através de mecanismos de ganho de função, e os genes supressores de tumor, que causam cânceres através de mutações de perda de função.

Questões de Revisão

1. O que é um homeobox?
2. Qual dos seguintes é um fator de transcrição?
A FGF
B Pax
C TGF
D Notch
E Wnt
3. Onde está localizado na célula o receptor do ácido retinoico?
4. Uma mutação de qual receptor é a base para os carcinomas basais da pele?
A Patched
B Ácido retinoico
C Notch
D Receptor de FGF
E Nenhuma das opções acima
5. Os arranjos *Zinc finger* ou dupla-hélice são características de membros de qual classe de moléculas?
A Proto-oncogenes
B Moléculas de sinalização
C Receptores
D Fatores de transcrição
E Nenhuma das opções acima
6. Com base no seu conhecimento de grupos parálogos, que gene seria expresso mais anteriormente no embrião?
A *Hoxa-13*
B *Hoxc-9*
C *Hoxd-13*
D *Hoxb-1*
E *Hoxb-6*
7. *Sonic hedgehog* é produzida em qual centro de sinalização?

A Notocorda

B Portais intestinais

C Placa do assoalho do tubo neural

D Zona de atividade polarizadora no broto dos membros

E Todas as opções acima

Referências

- Artavanis-Tsakonas, S., Muskavitch, M. A.T. Notch: the past, the present, and the future. *Curr Top Dev Biol.* 2010; 92:1–29.
- Attisano, L., Lee-Hoeflich, S. T. The Smads. *Genome Biol.* 2001; 2:1–8.
- Bach, I. The LIM domain: regulation by association. *Mech Dev.* 2000; 91:5–17.
- Balemans, W., van Hul, W. Extracellular regulation of BMP signaling in vertebrates: a cocktail of modulators. *Dev Biol.* 2002; 250:231–250.
- Bijlsma, M. F., Spek, C. A., Peppelenbosch, M. P. Hedgehog: an unusual signal transducer. *Bioessays.* 2004; 26:287–304.
- Böttcher, R. T., Niehrs, C. Fibroblast growth factor signaling during early vertebrate development. *Endocr Rev.* 2005; 26:63–77.
- Cadigan, K. M., Liu, Y. I. Wnt signaling: complexity at the surface. *J Cell Sci.* 2006; 119:395–402.
- Coudreuse, D., Korswagen, H. C. The making of Wnt: new insights into Wnt maturation, sorting and secretion. *Development.* 2007; 134:3–12.
- Cutforth, T., Harrison, C. J. Ephs and ephrins close ranks. *Trends Neurosci.* 2002; 25:332–334.
- DeRobertis, E. M., Oliver, G., Wright, C. V.E. Homeobox genes and the vertebrate body plan. *Sci Am.* 1990; 263:46–52.
- Deschamps, J., van Nes, J. Developmental regulation of the *Hox* genes during axial morphogenesis in the mouse. *Development.* 2005; 132:2931–2942.
- Dorey, K., Amaya, E. FGF signalling: diverse roles during early vertebrate embryogenesis. *Development.* 2010; 137:3731–3742.
- Duboule D., ed. Guidebook to the homeobox genes. Oxford: Oxford University Press, 1994.
- Epstein, C. J., Erickson, R. P., Wynshaw-Boris, A. *Inborn errors of development.* Oxford: Oxford University Press; 2004.
- Fortini, M. E. Notch signaling: the core pathway and its posttranslational regulation. *Dev Cell.* 2009; 16:633–647.
- Gehring, W. J. Homeobox genes, the homeobox, and the spatial organization of the embryo. *Harvey Lect.* 1987; 81:153–172.
- Goodman, F. R., et al. Human *HOX* gene mutations. *Clin Genet.* 2001; 59:1–11.
- Gordon, M. D., Nusse, R. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. *J Biol Chem.* 2006; 281:22429–22433.
- Graham, A., Papalopulu, N., Krumlauf, R. The murine and *Drosophila* homeobox gene complexes have common features of organization and expression. *Cell.* 1989; 57:367–378.
- Halder, G., Johnson, R. L. Hippo signaling: growth control and beyond. *Development.* 2011; 138:9–22.

- Hofmann, C., Eichele, G. Retinoids in development. In Sporn M.B., et al, eds.: *The retinoids: biology, chemistry, and medicine*, ed 2, New York: Raven, 1994. [pp 387-441].
- Hunter, C. S., Rhodes, S. J. LIM-homeodomain genes in mammalian development and human disease. *Mol Biol Rep.* 2005; 32:67–77.
- Ingham, P. W., McMahon, A. P. Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles. *Genes Dev.* 2001; 15:3059–3087.
- Ingham, P. W., Placzek, M. Orchestrating ontogenesis: variations on a theme by sonic hedgehog. *Nat Rev Genet.* 2006; 7:841–850.
- Kamachi, Y., Uchikawa, M., Kondoh, H. Pairing Sox off with partners in the regulation of embryonic development. *Trends Genet.* 2000; 16:182–187.
- Karner, C., Wharton, K. A., Carroll, T. J. Apical-basal polarity, Wnt signaling and vertebrate organogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2006; 17:214–222.
- Kawano, Y., Kypta, R. Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway. *J Cell Sci.* 2003; 116:2627–2634.
- Ketting, R. F. The many faces of RNAi. *Dev Cell.* 2011; 20:148–161.
- Kiefer, J. C. Back to basics: *Sox* genes. *Dev Dyn.* 2007; 236:2356–2366.
- Kmita, M., Duboule, D. Organizing axes in time and space: 25 years of colinear tinkering. *Science.* 2003; 301:331–333.
- Kraus, P., Lufkin, T. Mammalian *Dlx* homeobox gene control of craniofacial and inner ear morphogenesis. *J Cell Biochem.* 1999; 32/33(Suppl):133–140.
- Lewis, M. A., Steel, K. P. MicroRNAs in mouse development and disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2010; 21:774–780.
- Louvi, A., Artavanis-Tsakonas, S. Notch signaling in vertebrate neural development. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7:93–102.
- Maden, M. The role of retinoic acid in embryonic and post-embryonic development. *Proc Nutr Soc.* 2000; 59:65–73.
- Maeda, R. K., Karch, F. The ABC of the BX-C: the bithorax complex explained. *Development.* 2006; 133:1413–1422.
- Mallo, M., Wellik, D. M., Deschamps, J. *Hox* genes and regional patterning of the vertebrate body plan. *Dev Biol.* 2010; 344:7–15.
- Marikawa, Y. Wnt/ β -catenin signaling and body plan formation in mouse embryos. *Semin Cell Dev Biol.* 2006; 17:175–184.
- Mark, M., Rijli, F. M., Chambon, P. Homeobox genes in embryogenesis and pathogenesis. *Pediatr Res.* 1997; 42:421–429.
- McGinnis, W., Krumlauf, R. Homeobox genes and axial patterning. *Cell.* 1992; 68:283–302.
- Miyazono, K., Maeda, S., Imamura, T. BMP receptor signaling: transcriptional targets, regulation of signals, and signaling cross-talk. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005; 16:251–263.
- Moens, C. B., Selleri, L. Hox cofactors in vertebrate development. *Dev Biol.* 2006; 291:193–206.
- Morriss-Kay, G. M., Ward, S. J. Retinoids and mammalian development. *Int Rev Cytol.* 1999; 188:73–131.

- Noordermeer, D., et al. The dynamic architecture of *Hox* gene clusters. *Science*. 2011; 334:222–225.
- O’Rourke, M. P., Tam, P. P.L. *Twist* functions in mouse development. *Int J Dev Biol*. 2002; 46:401–413.
- Østerlund, T., Kogerman, P. Hedgehog signalling: how to get from Smo to Ci and Gli. *Trends Cell Biol*. 2006; 16:176–180.
- Papaioannou, V. E., Silver, L. M. The T-box gene family. *Bioessays*. 1998; 20:9–19.
- Patient, R. K., McGhee, J. D. The GATA family (vertebrates and invertebrates). *Curr Opin Genet Dev*. 2002; 12:416–422.
- Pearson, J. C., Lemons, D., McGinnis, W. Modulating *Hox* gene functions during animal body patterning. *Nat Rev Genet*. 2005; 6:893–904.
- Ross, S. A., et al. Retinoids in embryonal development. *Physiol Rev*. 2000; 80:1021–1054.
- Saldanha, G. The hedgehog signalling pathway and cancer. *J Pathol*. 2001; 193:427–432.
- Scott, M. P. Vertebrate homeobox nomenclature. *Cell*. 1992; 71:551–553.
- Shen, M. M. Nodal signaling: developmental roles and regulation. *Development*. 2007; 134:1023–1034.
- Simeone, A., Puelles, E., Acampora, D. The Otx family. *Curr Opin Genet Dev*. 2002; 12:409–415.
- Su, N., Belloch, R. Small RNAs in early mammalian development: from gametes to gastrulation. *Development*. 2011; 138:1653–1661.
- Tada, M., Smith, J. C. T-targets: clues to understanding the functions of T-box proteins. *Dev Growth Differ*. 2001; 43:1–11.
- Thisse, B., Thisse, C. Functions and regulations of fibroblast growth factor signaling during embryonic development. *Dev Biol*. 2005; 287:390–402.
- Tian, T., Meng, A. M. Nodal signals pattern vertebrate embryos. *Cell Mol Life Sci*. 2006; 63:672–685.
- Von Bubnoff, A., Cho, K. W.Y. Intracellular BMP signaling regulation in vertebrates: pathway or network? *Dev Biol*. 2001; 239:1–14.
- Wehr, R., Gruss, P. Pax and vertebrate development. *Int J Dev Biol*. 1996; 40:369–377.
- Wilson, M. Koopman P: Matching SOX: partner proteins and co-factors of the SOX family of transcriptional regulators. *Curr Opin Genet Dev*. 2002; 12:441–446.
- Wu, M. Y., Hill, C. S. TGF- β superfamily signaling in embryonic development and homeostasis. *Dev Cell*. 2009; 16:329–343.
- Yanagita, M. BMP antagonists: their roles in development and involvement in pathophysiology. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005; 16:309–317.

¹Por convenção, os nomes dos genes são em itálico, enquanto os produtos dos genes são impressos em tipo romano. As abreviações de genes humanos são todos em letras maiúsculas (p. ex., *HOX*); os de outras espécies são escritos somente com a primeira letra maiúscula (p. ex., *Hox*).



CAPÍTULO 5

Formação das Camadas Germinativas e Derivados Iniciais

Ao implantar-se na parede uterina, o embrião passa por profundas mudanças em sua organização. Até o momento da implantação, o blastocisto consiste em uma massa celular interna, a partir da qual surge o corpo do embrião propriamente dito, e o trofoblasto externo, que representa o futuro tecido de interface entre o embrião e a mãe. Ambos os componentes do blastocisto servem como precursores de outros tecidos que aparecem em fases posteriores do desenvolvimento. O [Capítulo 3](#) discute a maneira pela qual o citotrofoblasto dá origem a uma camada externa sincicial, o sinciciotrofoblasto, pouco antes de prender-se ao tecido uterino ([Fig. 3.18](#)). Logo depois, a massa celular interna começa a originar outros derivados teciduais. A subdivisão da massa celular interna, em última análise, resulta em um corpo embrionário que contém as três camadas germinativas primárias embrionárias: **ectoderme** (camada externa), **mesoderme** (camada média) e **endoderme** (camada interna). O processo pelo qual as camadas germinativas são formadas através de movimentos celulares é denominado **gastrulação**.

Após a formação das camadas germinativas, a continuidade da progressão do desenvolvimento embrionário depende de uma série de sinais, denominados **indicações embrionárias**, que são trocados entre as camadas germinativas ou outros precursores de tecidos. Em uma interação indutiva, um tecido (o **indutor**) atua sobre outro (**tecido responsivo**), de modo que o curso do desenvolvimento deste último é diferente do que teria sido na ausência do indutor. O desenvolvimento, visível ao microscópio, durante este período são reflexos tangíveis de profundas alterações na expressão gênica e nas propriedades celulares dos embriões que se implantaram.

Estágio de Duas Camadas Germinativas

Imediatamente antes da implantação do embrião no endométrio inicial, na segunda semana, alterações significativas começam a ocorrer na massa celular interna e no trofoblasto. À medida que as células da massa celular interna reorganizam-se em uma configuração epitelial, por vezes referida como **escudo embrionário**, uma fina camada de células surge ventralmente à massa celular principal (Fig. 3.18). A camada superior principal de células é conhecida como o **epiblasto** e a camada inferior é denominada de **hipoblasto** ou **endoderme primitivo** (Fig. 5.1).

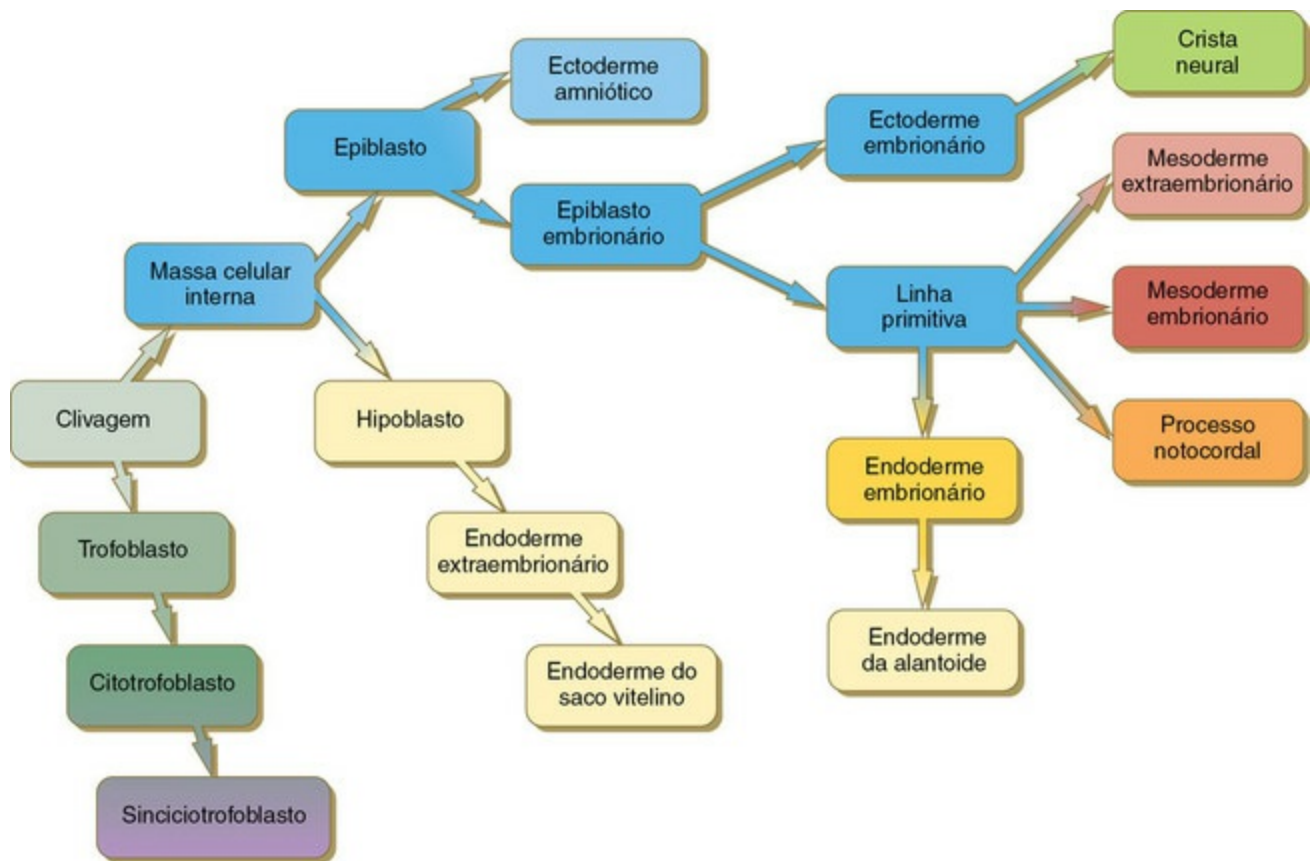


FIG. 5.1 Linhagens de células e tecidos do embrião de mamíferos.

(Nota: as cores nos quadros são encontradas em todas ilustrações envolvendo as camadas germinativas embrionárias e extraembrionárias).

Não está esclarecido como ocorre a formação do hipoblasto em embriões humanos, mas estudos em embriões de camundongos mostraram que logo que chegam ao estágio de 64 células, algumas células da massa celular interna expressam o fator de transcrição **nanog**, enquanto outros expressam **Gata 6**. Estas células estão dispostas em um padrão sal e pimenta dentro da massa celular interna (Fig. 5.2A). As células que expressam **nanog** representam os precursores do epiblasto, e aquelas que expressam **Gata 6** vão formar o hipoblasto. A base para a diferenciação destes dois tipos de células precursoras não está completamente compreendida, mas, de acordo com a hipótese do “tempo de dentro-tempo de fora”, aquelas células que entram na massa celular interna inicial

tendem a expressar *nanog*, que perpetua sua pluripotência. Possivelmente devido à influência do fator de crescimento de fibroblasto-4 (FGF-4), secretado por estas primeiras chegadas à massa celular interna, os imigrantes posteriores são inclinados a expressar *Gata 6*. As células que expressam *Gata 6* produzem moléculas que aumentam suas propriedades adesivas, assim como a sua mobilidade, e elas caminham para a superfície inferior da massa celular interna para formar um fino epitélio, o hipoblasto. Aquelas células *Gata 6* que não conseguem alcançar a superfície da massa celular interna sofrem **apoptose** (morte celular). As células que expressam *nanog* da massa celular interna também assumem uma configuração epitelial, formando o epiblasto. Entre o epiblasto e o hipoblasto forma-se uma lâmina basal.

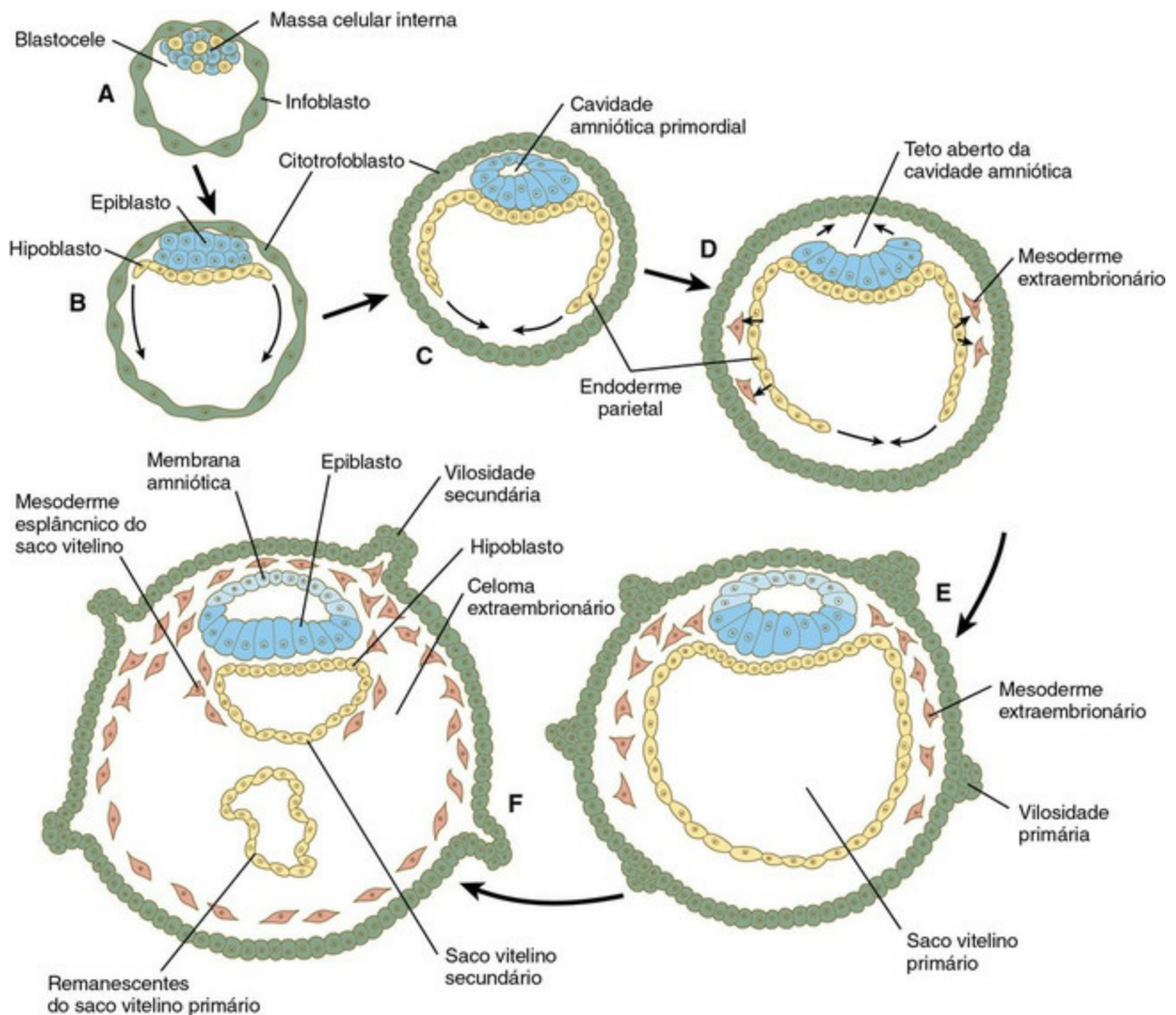


FIG. 5.2 Origens dos principais tecidos extraembrionários.

O sinciotrofoblasto não é mostrado. **A**, Blastocisto tardio. Dentro da massa celular interna, células pré-epiblasticas expressando *nanog* azul e células pré-hipoblásticas expressando *Gata 6* amarelas são misturadas em padrão de sal e pimenta. **B**, Início da implantação em 6 dias. O hipoblasto se formou e está se espalhando por baixo do citotrofoblasto como endoderme parietal. **C**, Blastocisto implantado em 7 1/2 dias. **D**, Blastocisto implantado em 8 dias. **E**, embrião em 9 dias. **F**, Depois da segunda semana.

Um pequeno grupo de células do hipoblasto que se tornam translocadas para a futura

extremidade anterior do embrião (chamada de **endoderme visceral anterior** por embriologistas de camundongos) demonstrou possuir um notável poder de sinalização. As células secretam primeiro as moléculas de sinalização, *lefty-1* e **Cerberus-1 (Cer-1)**, que inibem a atividade das moléculas de sinalização, **nodal** e **Wnt**, no epiblasto sobrejacente, mas possibilitam a expressão nodal e Wnt-3 no epiblasto posterior (Fig. 5.8A). (A sinalização nodal do epiblasto posterior estimula a formação inicial do endoderme visceral anterior). Isto representa a primeira expressão clara de polaridade anteroposterior no embrião. Constitui também dois domínios de sinalização dentro do embrião inicial. O endoderme visceral anterior logo começa a induzir a formação tanto da cabeça como do cérebro anterior e inibe a formação de estruturas posteriores. Na porção posterior do epiblasto, a atividade de sinalização nodal estimula a formação da linha primitiva (ver posteriormente), que é o ponto focal para a gastrulação e a formação da camada germinativa. Após o hipoblasto tornar-se uma camada bem-definida, e o epiblasto assumir uma configuração epitelial, a matriz da massa celular interna é transformada em um **disco bilaminar**, com o epiblasto na superfície dorsal e o hipoblasto na superfície ventral.

O epiblasto contém as células que constituem o embrião propriamente dito, mas tecidos extraembrionários também surgem desta camada. A camada seguinte a surgir após o hipoblasto é o **âmnio**, uma camada de ectoderme extraembrionário que acaba por envolver todo o embrião em uma câmara cheia de fluído denominada **cavidade amniótica** (Capítulo 7). Por causa da escassez de espécimes, as primeiras fases da formação do âmnio humano e da cavidade amniótica não são completamente compreendidas. Estudos sobre embriões de primatas indicam que uma cavidade amniótica primordial surge, primeiro, por **cavitação** (formação de um espaço interno) dentro do epiblasto pré-epitelial, que é coberta por células derivadas a partir da massa celular interna (Fig. 5.2). De acordo com alguns investigadores, o teto da membrana amniótica então se abre, expondo assim a cavidade amniótica primordial ao citotrofoblasto sobrejacente. Logo depois (cerca de 8 dias após a fertilização), o epitélio amniótico original torna a formar um teto sólido sobre a cavidade amniótica.

Enquanto o embrião inicial ainda está mergulhando no endométrio (cerca de 9 dias após a fertilização), células do hipoblasto começam a se espalhar e revestir a superfície interna do citotrofoblasto com uma camada contínua de endoderme extraembrionário denominada de **endoderme parietal** (Fig. 5.3; ver Fig. 5.2). Quando a difusão do endoderme estiver concluída, uma vesícula, chamada de **saco vitelino primário**, toma forma (Fig. 3.18C). Neste ponto (cerca de 10 dias após a fertilização), o complexo embrionário consiste em um disco germinativo bilaminar, que está localizado entre o saco vitelino primário, que se localiza na superfície ventral e a cavidade amniótica, na superfície dorsal (Fig. 5.4). Pouco tempo depois de sua formação, o saco vitelino primário torna-se constringido, formando um saco vitelino secundário e deixa para trás um remanescente do saco vitelino primário (Fig. 3.18D e 5.2F).

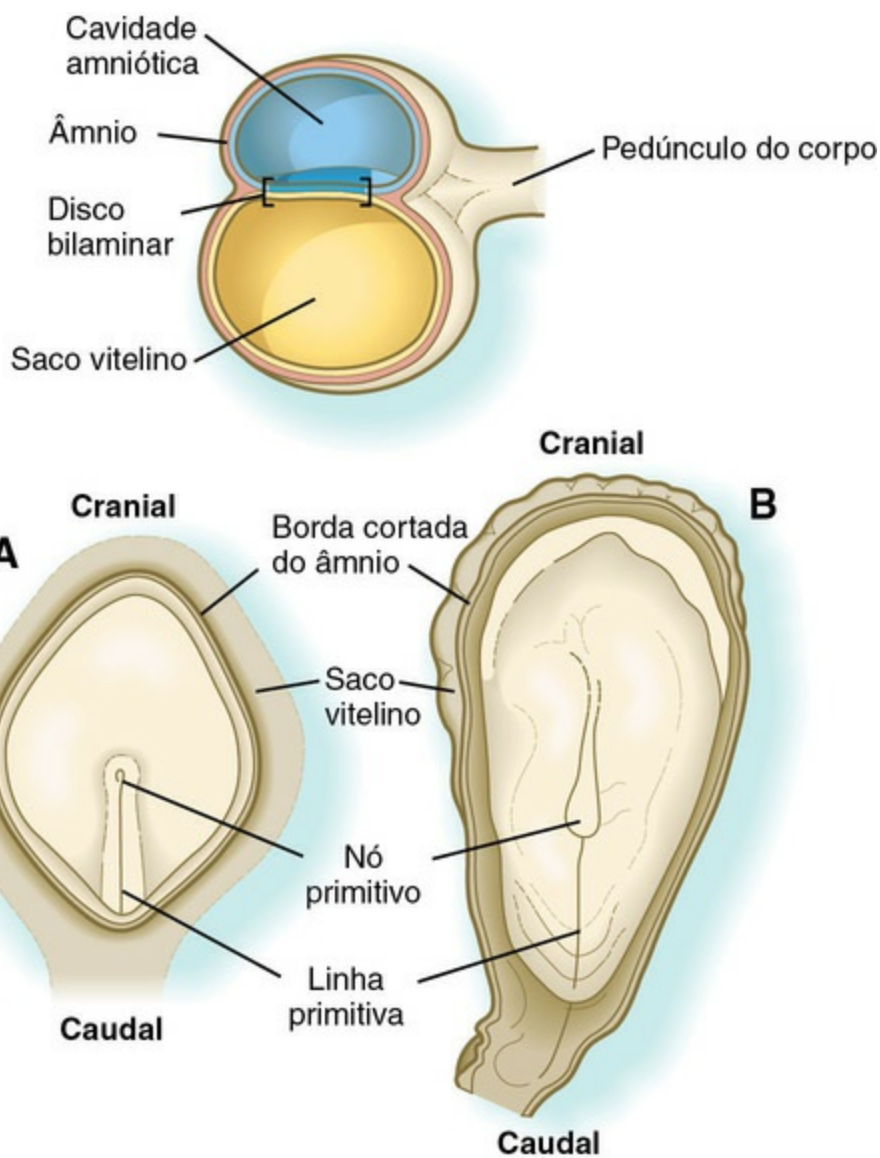


FIG. 5.4 Vista dorsal de embriões humanos com 16 dias (A) e 18 dias (B). Acima, Secção sagital através de um embrião e das membranas extraembrionárias durante a gastrulação inicial.

Cerca de 12 dias após a fertilização, outro tecido extraembrionário, o **mesoderme extraembrionário**, começa a surgir (Fig. 5.2). As primeiras células mesodérmicas extraembrionárias parecem surgir de uma transformação das células endodérmicas parietais. Estas células mais tarde juntam-se às células mesodérmicas extraembrionárias, que se originaram da linha primitiva. O mesoderme extraembrionário torna-se o tecido que sustenta o epitélio do saco vitelino e do âmnio e também das vilosidades coriônicas, que surgem a partir de tecidos trofoblásticos (Capítulo 7). O suporte oferecido pelo mesoderme extraembrionário não é apenas mecânico, mas também trófico, pois o mesoderme serve de substrato através do qual os vasos sanguíneos suprem os vários epitélios de oxigênio e nutrientes.

Gastrulação e as Três Camadas Germinativas Embrionárias

No final da segunda semana, o embrião é constituído de duas camadas de células achatadas: o epiblasto e o hipoblasto. Com o início da terceira semana de gravidez, o embrião entra no período de gastrulação, durante o qual as três camadas germinativas formam-se a partir do epiblasto (Fig. 5.1). A morfologia da gastrulação humana segue o padrão observado nas aves. Devido à grande quantidade de vitelo nos ovos das aves, o embrião delas forma as camadas germinativas primárias como três discos achatados sobrepostos que repousam sobre o vitelo, semelhante a uma pilha de panquecas. Somente mais tarde, as camadas germinativas dobram-se para formar um corpo cilíndrico. Embora o ovo dos mamíferos seja essencialmente desprovido de gema, o conservadorismo morfológico do desenvolvimento inicial força o embrião humano a seguir um padrão semelhante ao da gastrulação observado em répteis e aves. Por causa da escassez de material, mesmo a morfologia da gastrulação em embriões humanos não é conhecida em detalhes. No entanto, a extrapolação da gastrulação de aves e mamíferos pode proporcionar um razoável modelo de trabalho da gastrulação humana.

A gastrulação inicia-se com a formação da **linha primitiva**, uma condensação de células na linha média linear derivada do epiblasto na região posterior do embrião por uma indução das células da borda do disco embrionário naquela região (Fig. 5.4). Os membros do fator de crescimento transformante- β (TGF- β) e as famílias das moléculas de sinalização Wnt foram identificados como possíveis agentes indutores. Inicialmente triangular, a linha primitiva logo se torna linear e alongada, principalmente através de uma combinação de proliferação e migração, bem como rearranjos celulares internos, denominados **movimentos de extensão convergente**. Com o aparecimento da linha primitiva, os eixos do embrião anteroposterior (craniocaudal) e direito-esquerdo podem ser facilmente identificados (Fig. 5.4).

A linha primitiva é uma região em que as células do epiblasto convergem em uma sequência temporal e espacial bem definida. Quando as células do epiblasto alcançam a linha primitiva, elas mudam sua forma e passam por ela em seu caminho para formar novas camadas de celulares abaixo (ventrais) do epiblasto (Fig. 5.5C). Estudos de marcação demonstram que as células que entram na linha primitiva formam linhagens distintas quando saem. As células mais posteriores, tanto as que entram como as que saem da linha, quando estão começando a se alongar formam o **mesoderme extraembrionário** que reveste o trofoblasto e o saco vitelino, e também proporcionam a formação das **ilhas sanguíneas** (Fig. 6.19). Outra onda de mesoderme, surgindo mais tarde e mais anteriormente na linha primitiva, forma o **paraxial**, a **placa lateral** e o **mesoderme cardíaco**. Uma última onda, que entra e deixa a extremidade mais anterior da linha primitiva, dá origem a estruturas axiais da linha média (o **notocorda**, a **placa precordial** e o próprio **nó primitivo**) e também o **endoderme embrionário**. A composição dos resultados de tais experimentos marcados está organizada no **mapa de destino**, tal

como ilustrado na [Figura 5.5A](#).

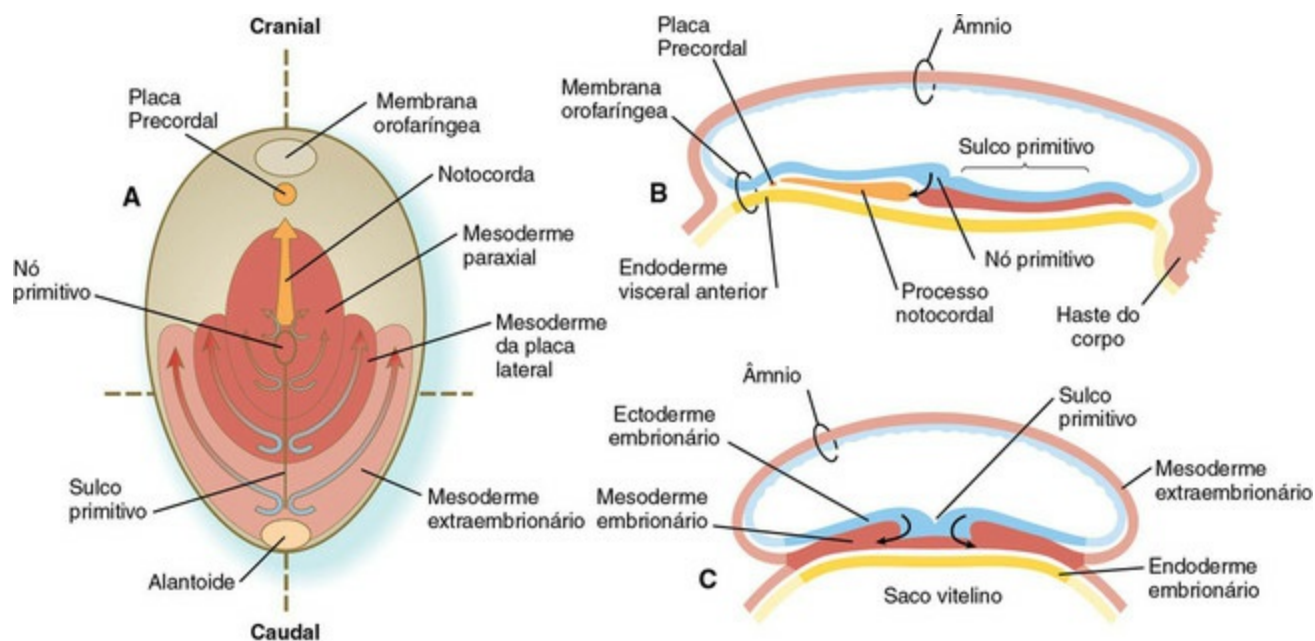


FIG. 5.5 **A**, Vista dorsal através de um embrião humano durante a gastrulação. As setas mostram as direções dos movimentos celulares pelo epiblasto em direção, através e afastando-se da linha primitiva como mesoderme recém-formado. Os destinos ilustrados das células que passam através da linha primitiva são baseados em estudos com embriões de camundongos. **B**, Secção sagital através do eixo cranio-caudal do mesmo embrião. A seta curva indica células passando pelo nó primitivo dentro do notocorda. **C**, Secção transversal em nível da linha primitiva em **A** (linhas pontilhadas).

As células endodérmicas precursoras que passam através da linha primitiva anterior deslocam amplamente o hipoblasto original, mas pesquisas demonstraram que algumas das células deste hipoblasto original tornaram-se integradas na camada endodérmica embrionária recém-formada. O movimento das células através da linha primitiva resulta na formação de um sulco (**sulco primitivo**) ao longo do meio da linha primitiva. Na extremidade anterior desta há um pequeno, mas bem-definido acúmulo de células, denominado de **nó primitivo** ou **nó de Hensen**.^{*} Esta estrutura é de grande importância no desenvolvimento, pois além de ser o principal centro de sinalização posterior do embrião ([Quadro 5.1](#)), é a área através da qual as células migram em um fluxo para a extremidade anterior do embrião. Estas células, chamadas de **mesendoderme**, logo se separam em um bastonete do notocorda mesodérmico e em uma parede dorsal endodérmica do intestino em formação. Anteriormente ao notocorda está um grupo de células mesodérmicas denominado de placa precordal ([Fig. 5.5A e B](#)). (As importantes funções do notocorda e da placa precordal são discutidas na página 80).

Quadro 5.1 Aspectos Moleculares da Gastrulação

Muitas décadas de pesquisas com aves e anfíbios têm resultado em uma compreensão razoável dos aspectos celulares e moleculares da gastrulação nestas espécies. Pesquisas mais recentes sugerem que, apesar de algumas diferenças de espécies, os aspectos

básicos da gastrulação em mamíferos são essencialmente semelhantes às das aves.

Os eventos da gastrulação são guiados por uma série de induções moleculares provenientes de uma sucessão de centros de sinalização, começando com o endoderme visceral anterior e progredindo para a futura porção caudal (posterior) do embrião. O início da sinalização posterior resulta na formação de uma linha primitiva e na indução do mesoderme. Quando a linha primitiva é estabelecida, o nó primitivo assume o centro que organiza a estrutura fundamental do eixo do corpo. À medida que o notocorda toma forma, a partir das células que fluem pelo nó primitivo, torna-se um centro de sinalização importante. Nos seres humanos, o papel das células da **placa precordial** não é bem esclarecido. Nas aves, a placa precordial atua como um centro de sinalização anterior, semelhante ao endoderme visceral anterior em ratos. Ainda não está determinado se a sinalização anterior, em humanos, limita-se ao hipoblasto anterior (endoderme visceral anterior) ou à placa precordial, ou ambos.

Estabelecimento do Endoderme Visceral Anterior e Indução da Linha Primitiva (o Organizador da Gástrula Inicial)

Para o aspecto do desenvolvimento inicial, é necessário se basear quase que inteiramente em estudos de embriões de camundongos. A simetria original do embrião é quebrada pelo deslocamento do futuro endoderme visceral anterior para o lado anterior do disco embrionário. Esta é uma função de proliferação e migração posterior das células que irão constituir o endoderme visceral anterior. A migração destas células (e o resultante estabelecimento do eixo anteroposterior) depende da ativação do antagonista Wnt, **Dkk1** (**Dickkopf 1**) na futura porção anterior do embrião. Isto limita a atividade do **Wnt** para a futura porção posterior do embrião, onde ele induz a expressão da molécula de sinalização **Nodal** (**Fig. 5.8A**). Quando o endoderme visceral anterior estabiliza-se na porção anterior do disco embrionário, ele produz o inibidor Nodal **lefty-1** e **Cer-1**, que limita a atividade do Nodal na extremidade posterior do embrião onde, em resposta aos sinais Wnt extraembrionários, estabelece um centro de sinalização posterior, que induz a formação da linha primitiva, definindo o endoderme e o mesoderme. Em embriões de galinha, a aplicação ectópica de duas outras moléculas de sinalização, **chordin** e **Vg1**, induz a formação de uma linha primitiva ectópica.

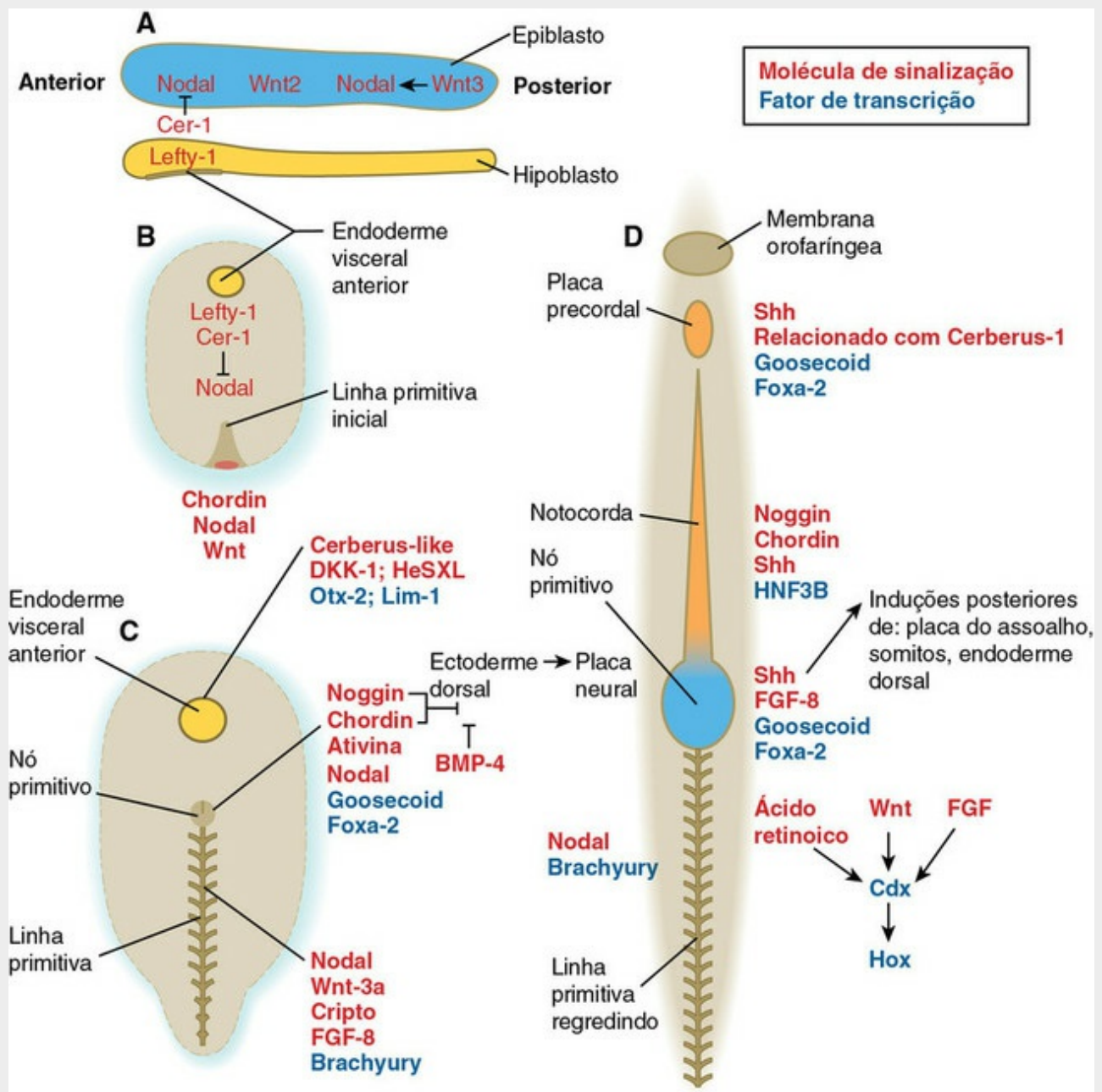


FIG. 5.8 Resumo dos principais genes envolvidos nos vários estágios do desenvolvimento embrionário inicial.

A, Linha pré-primitiva (secção sagital). **B**, Formação inicial da linha primitiva. **C**, Gastrulação (período da formação da camada germinativa). **D**, Gastrulação posterior e indução neural. As moléculas em *vermelho* são moléculas de sinalização, e as moléculas em *azul* são fatores de transcrição. Os nomes de moléculas específicas (*negrito*) são colocados pelas estruturas nas quais elas são expressas.

Nó Primitivo (Organizador)

Conforme a linha primitiva se alonga, células que migram do epiblasto aderem-se à ponta da linha, e uma massa de células dinâmica, denominada de **nó primitivo**, torna-se evidente. As células do nó expressam muitos genes, incluindo três marcadores moleculares clássicos da região do organizador em muitos vertebrados — **chordin**, **goosecoid** e **fator nuclear hepático 3β** (agora chamado de **Foxa-2**). O fator de transcrição hélice alada, Foxa-2, não é apenas importante para a formação do nó propriamente dito, mas também é vital para o estabelecimento de estruturas da linha média do crânio para o nó. O Foxa-2 é necessário para a iniciação da função do notocorda. Na sua ausência, o

notocorda e a placa de piso do tubo neural ([Capítulo 11](#)) não conseguem se formar. Em contraste, o endoderme, a linha primitiva e o mesoderme intermediário podem se desenvolver. **Gooseoid**, um fator de transcrição do homeodomínio, é proeminentemente expressado na região do organizador de todos os vertebrados estudados. A gooseoid ativa o *chordin*, *noggin* e outros genes da região do organizador. Se expressado ectopicamente, estimula a formação de um eixo de corpo secundário. O **chordin** e o **noggin**, moléculas de sinalização associadas ao nó, estão envolvidos com a indução neural, expressando o **nodal** no lado esquerdo do embrião e sendo um elemento-chave na definição da assimetria esquerda-direita.

Dois genes, *T* e *nodal*, desempenham papéis importantes na função da linha primitiva e na formação do mesoderme posterior. A expressão do gene *T* parece ser ativada por produtos dos genes *Foxa-2* e *gooseoid*. Em mutantes *T* (***brachyury***), o notocorda começa a se formar pela atividade do *Foxa-2*, mas não consegue finalizar seu desenvolvimento. Estudos em mutantes *T* têm demonstrado que a atividade do gene *brachyury* é necessária para os movimentos normais das futuras células mesodérmicas através da linha primitiva durante a gastrulação. Em camundongos mutantes *brachyury* (cauda curta), as células mesodérmicas se acumulam em uma linha primitiva malformada, e os embriões apresentam alongamentos defeituoso no eixo do corpo posterior (incluindo uma cauda curta) para as patas dianteiras. Os genes mutantes *T* podem ser responsáveis por certos defeitos grosseiros do corpo caudal em humanos. ***Nodal***, um membro da família do fator de crescimento transformante- β (TGF- β) do gene do fator de crescimento ([Tabela 4.1](#)), é expresso ao longo do epiblasto posterior antes da gastrulação, mas sua atividade é concentrada no nó primitivo durante a gastrulação. Semelhante ao gene *brachyury*, os efeitos do *nodal* são fortemente vistos na região caudal do embrião. No mutante nulo de *nodal*, a linha primitiva não se forma, e o embrião é deficiente em mesoderme. Do mesmo modo, mutantes de *cripto*, um membro de ação inicial da família do fator de crescimento epidérmico e um cofator essencial na via de sinalização *nodal*, produzem um fenótipo sem tronco.

À medida que as células passam pela linha primitiva, uma região de expressão do gene *Hox* começa a se formar ao redor da linha. O padrão de expressão do gene *Hox* no futuro tronco e na parte posterior do embrião baseia-se na sinalização de três moléculas — ácido retinoico, Wnt e FGF — que atuam sobre o fator de transcrição *Cdx* (o equivalente mamífero ao caudal em *Drosophila*) na área da linha primitiva que está regredindo, logo atrás da última formação dos somitos. O *Cdx* atua nos genes *Hox*, que impõem características únicas às estruturas segmentares que se formam ao longo do eixo anteroposterior do embrião ([Fig. 5.8D](#)).

Placa Precordial e Notocorda

As primeiras células que passam pelo nó primitivo formam uma discreta massa de células na linha média, a **placa precordial**, que está intimamente associada ao endoderme apenas na região caudal para a membrana orofaríngea. A geração seguinte de células que passa através do nó forma o notocorda.

O **notocorda** é o principal centro de sinalização axial do tronco no embrião inicial, e é

importante na formação de muitas estruturas axiais. Sob a influência do *Foxa-2* e do *gooseoid*, as células que formam o notocorda produzem **noggin** e **chordin**, moléculas conhecidas por serem potentes indutoras neurais em muitas espécies. O notocorda também produz *sonic hedgehog* (*shh*), a molécula efetora para muitas induções notocordais de estruturas axiais depois que a placa neural foi induzida. Apesar de induzir a placa neural no ectoderme sobrejacente, no entanto, o notocorda não estimula a formação de porções anteriores do cérebro ou de estruturas da cabeça. Esta função é reservada para o endoderme visceral anterior.

A **placa precordial**, às vezes chamada de **organizador da cabeça**, consiste em células mesodérmicas iniciais que passam através do nó primitivo. Estas células estão estrutural e funcionalmente em estreita associação às células do endoderme anterior subjacente. Juntamente com o endoderme visceral anterior (ver posteriormente), a placa precordial é a fonte de sinais importantes, especialmente *shh*, que está envolvido no padrão ventral do prosencéfalo. Além disso, a placa precordial é a fonte de sinais que são importantes para a sobrevivência das células da crista neural que emigraram do cérebro anterior inicial.

Endoderme Visceral Anterior (Hipoblasto)

Em mamíferos, mesmo antes das células mesodérmicas começarem a migrar para o nó primitivo, o hipoblasto anterior (chamado de **endoderme visceral anterior** por embriologistas de camundongos) expressa genes característicos da placa precordial e inicia a formação da cabeça. O próprio endoderme visceral anterior é subdividido em uma porção anterior, que funciona como centro de sinalização para a formação da cabeça inicial (p. 104), e uma porção posterior, que passa a fazer parte do complexo da placa precordial e induz a formação da cabeça. De acordo com um modelo, a indução da cabeça e do cérebro anterior, em mamíferos, é um processo de duas etapas, em que a indução inicial pelo endoderme visceral anterior confere um caráter lábil anterior à cabeça e ao cérebro, e uma indução posterior pela placa precordial reforça e mantém esta indução.

Uma das principais funções do endoderme visceral anterior é a de emitir sinais moleculares que inibem o desenvolvimento das estruturas embrionárias posteriores. Para produzir uma cabeça, é necessário bloquear o sinal da proteína morfogenética óssea-4 (BMP-4) (pelo *noggin*) e o sinal de Wnt (pelo *Dkk-1*). As moléculas de sinalização e os fatores de transcrição são produzidos nos centros de sinalização da cabeça. De camundongos com mutantes de **Lim-1** (*Lhx-1*), um fator de transcrição contendo homeobox e **cerberus-like 1**, uma molécula de sinalização, nascem camundongos sem cabeça (Fig. 5.9). Os camundongos sem cabeça nascem sem estruturas neurais anteriores para o rombômero 3 (Fig. 6.3). O *Otx-2*, outro fator de transcrição presente no centro de sinalização na cabeça, também é um marcador geral da região anterior induzida do sistema nervoso central. Muitas outras moléculas também são expressas no centro de sinalização na cabeça. Como isso é orquestrado para a formação da cabeça, ainda precisa ser determinado.

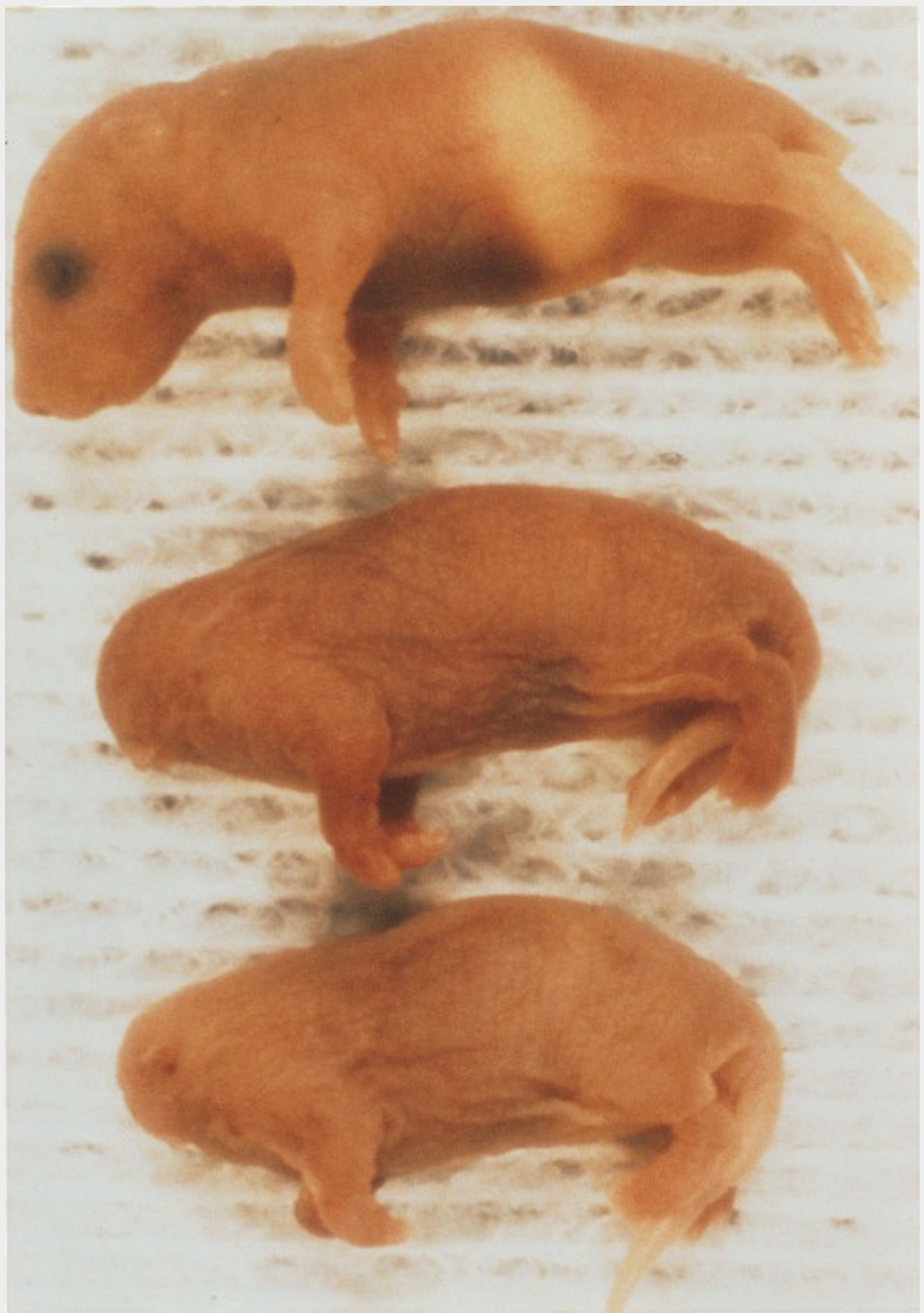


FIG. 5.9 Camundongos recém-nascidos sem cabeça e um normal.
O camundongo sem cabeça tem um mutante nulo do gene Lim-1. (De Shawlot W, Behringer RR: Nature 374:425-430, 1994).

As características específicas craniocaudais das estruturas provenientes do recém-formado mesoderme paraxial são ditadas por padrões de expressão gênica *Hox*, primeiramente no epiblasto e, em seguida, nas próprias células mesodérmicas. As transformações da morfologia e do comportamento das células que passam através da linha primitiva estão associadas às profundas alterações não apenas em suas propriedades adesivas e organização interna, mas também na forma que se relacionam com seu ambiente externo. Grande parte do mesoderme extraembrionário constitui o **pedúnculo do corpo**, que liga a porção caudal do embrião com os tecidos extraembrionários que o rodeia (Figuras 5.4 e 7.1). O pedúnculo do corpo mais tarde dá origem ao cordão umbilical.

Os movimentos das células que passam pela linha primitiva são acompanhados por grandes transformações na sua estrutura e organização (Fig. 5.6). Enquanto estão no epiblasto, as células têm propriedades de células epiteliais típicas, com bem-definidas superfícies apical e basal, e estão associadas a uma lâmina basal que sustenta o epiblasto. Quando entram na linha primitiva, estas células alongadas perdem a lâmina basal, e assumem uma morfologia característica, passando a ser chamadas de **células em garrafa**. Ao se tornarem livres da camada epiblastica no sulco primitivo, as células em garrafa assumem a morfologia e as características de **células mesenquimais**, que são capazes de migrar como células individuais, caso lhes sejam oferecido ambiente extracelular apropriado (Fig. 5.6). Incluída nesta transformação está a perda de moléculas de adesão celulares específicas (CAMs), em particular a **E-caderina** (p. 254), que convertem as células de epiteliais em uma configuração mesenquimal. Esta transformação está correlacionada com a expressão do fator de transcrição “**snail**”, que também atua na separação das células da crista neural mesenquimal do tubo neural epitelial (p. 254). Quando as células do epiblasto são submetidas à **transição epitelial-mesenquimal**, elas começam a expressar CAM **N-caderina**, que é necessária para sua difusão para fora da linha primitiva na recém-formada camada de mesoderme.

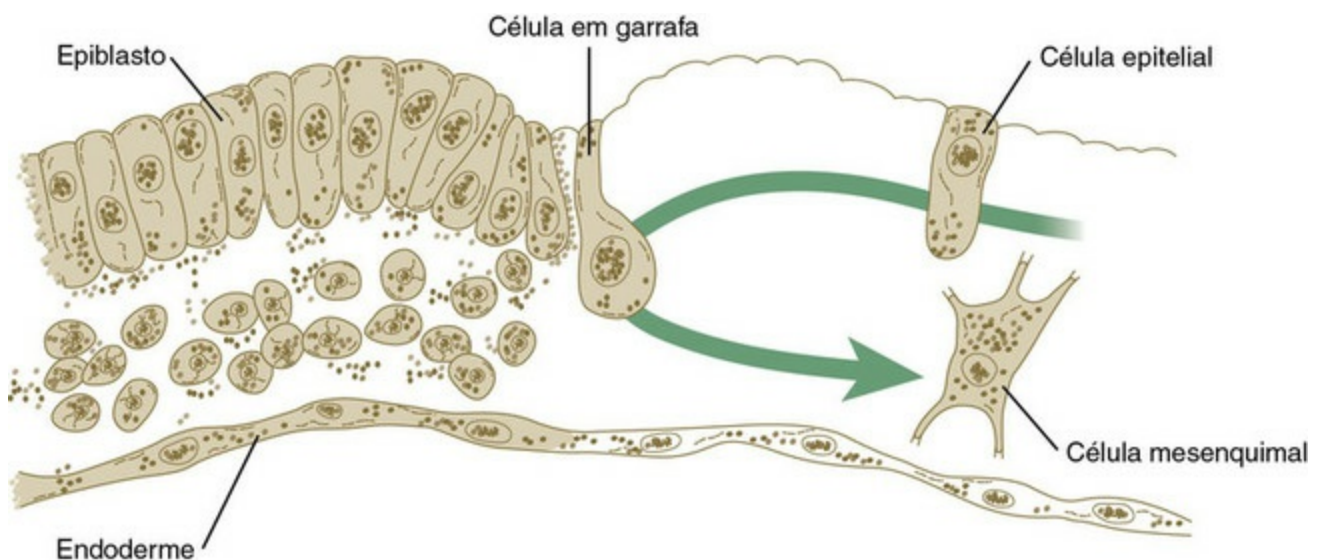


FIG. 5.6 Vista transversal de um embrião durante a gastrulação. Alterações na forma de uma célula quando migra ao longo do epiblasto (epitélio), através da linha primitiva (células em garrafa), e se afastando do sulco como uma célula mesenquimal que se

tornará parte da camada germinativa mesodérmica. A mesma célula pode mais tarde assumir uma configuração epitelial como parte de um somito.

A partir do início da gastrulação, as células do epiblasto produzem **ácido hialurônico**, que penetra no espaço entre o epiblasto e o hipoblasto. O ácido hialurônico, um polímero consistindo em subunidades repetidas de ácido D-glicurônico e N-acetilglicosamina, frequentemente está associado à migração de células em sistemas em desenvolvimento. Esta molécula apresenta uma enorme capacidade de se ligar à água (até 1.000 vezes o seu próprio volume), e sua função é a de impedir a agregação das células mesenquimais durante as migrações celulares. Embora depois de abandonar a linha primitiva as células mesenquimais do mesoderme embrionário encontrem-se em um ambiente rico em ácido hialurônico, este, por si só, não é suficiente para suportar a migração das células a partir da linha primitiva. Em todos os embriões de vertebrados estudados até hoje, verificou-se que a propagação das células mesodérmicas a partir da linha primitiva, ou estrutura equivalente, depende da presença de **fibronectina** associada à lâmina basal subjacente ao epiblasto. O mesoderme embrionário, finalmente, difunde-se lateralmente como uma fina lâmina de células mesenquimais entre as camadas do epiblasto e hipoblasto (Fig. 5.5C).

No momento em que o mesoderme formou uma camada discreta no embrião humano, a camada germinativa superior (remanescente do epiblasto formador) é chamada de **ectoderme**, e a camada germinativa inferior, que foi deslocada do hipoblasto original, é denominada de **endoderme**. Esta terminologia é utilizada a partir de agora neste livro. Como as três camadas germinativas definitivas estão tomando forma, sinais da **proteína morfogenética óssea-4 (BMP-4)**, decorrente dos tecidos extraembrionários na extremidade caudal do embrião, estimulam um grupo de células na região posterior do epiblasto a se transformarem em **células germinativas primordiais**.

Regressão da Linha Primitiva

Após seu aparecimento inicial na extremidade caudal do embrião, a linha primitiva avança cranialmente até cerca de 18 dias após a fertilização (Fig. 5.4). A partir daí, ela regride caudalmente (Fig. 5.11), levando junto ao notocorda em seu rastro. Vestígios permanecem até a quarta semana. Durante este tempo, a formação do mesoderme continua por meio da migração das células do epiblasto através do sulco primitivo. A regressão da linha primitiva é acompanhada pela criação e padronização do mesoderme paraxial (p. 97), que dá origem aos somitos e, finalmente, às estruturas axiais segmentares das regiões do tronco e caudal do corpo. Quando a regressão da linha primitiva chega ao fim, sua extensão mais caudal é marcada por uma massa de células mesenquimais, que formam **o esboço caudal**. Esta estrutura tem um papel importante na formação da porção mais posterior do tubo neural (p. 93).

A linha primitiva normalmente desaparece sem deixar vestígios, mas, em casos raros, grandes tumores denominados teratomas aparecem na região sacrococcígea (Fig. 1.2 A). Os teratomas frequentemente contêm misturas estranhas de muitos tipos diferentes de tecidos, tais como cartilagem, músculo, gordura, pelo e tecido glandular. Como

consequência disto, pensa-se que os teratomas sacrococcígeos surgem a partir de remanescentes da linha primitiva (que podem formar todas as camadas germinativas). Eles também são encontrados nas gônadas e no mediastino. Acredita-se que estes tumores originam-se de células germinativas.

Notocorda e Placa Precordal

O notocorda, a estrutura que constitui a base para dar o nome ao filo *Chordata*, ao qual pertencem todos os vertebrados, é uma haste celular que corre ao longo eixo longitudinal do embrião, exatamente ventral ao sistema nervoso central. Embora filogeneticamente e ontogeneticamente sirva como um suporte longitudinal original para o corpo, o notocorda desempenha um papel crucial como força motriz de uma série de episódios de sinalização (indicações) que transformam células embrionárias não especializadas em tecidos e órgãos definitivos. Em particular, sinais indutivos a partir do notocorda (1) estimulam a conversão do ectoderme da superfície que o recobre em tecido neural, (2) especifica a identidade de certas células (placa do assoalho) no sistema nervoso inicial, (3) transforma certas células mesodérmicas dos somitos em corpos vertebrais e, (4) estimula as primeiras etapas do desenvolvimento do pâncreas dorsal.

Cranial ao notocorda, há uma pequena região onde ectoderme e endoderme embrionários entram em contato sem nenhum mesoderme interveniente. Chamada de **membrana orofaríngea** (Fig. 5.5), esta estrutura marca o local da futura cavidade oral. Entre a extremidade cranial do processo notocordal e a membrana orofaríngea está um pequeno agregado de células mesodérmicas estreitamente apostas ao endoderme, denominado de placa precordal (Fig. 5.5). Nas aves, a placa precordal emite sinais moleculares que são instrumentos que estimulam a formação do prosencéfalo, semelhante ao endoderme visceral anterior em mamíferos.

Tanto a placa precordal quanto o notocorda surgem do ingresso de uma população de células epiblasticas, que se juntam com outras células com origem na linha primitiva, dentro do nó primitivo. Quando a linha primitiva regride, os precursores celulares primeiro da placa precordal e depois do notocorda migram rostralmente do nó, mas eles são deixados para trás como um agregado em forma de bastão de células (**processo notocordal**, Fig. 5.5A e B), na esteira da regressão da linha primitiva. Nos mamíferos, pouco depois do ingresso, as células do processo notocordal temporariamente se espalham e fundem-se com o endoderme embrionário (Fig. 5.7). O resultado é a formação de um **canal neurentérico** transitório que conecta a cavidade amniótica emergente com o saco vitelino. Mais tarde, as células do notocorda são separadas do teto do saco vitelino e formam o notocorda definitivo, uma haste sólida de células na linha média entre o ectoderme e endoderme embrionário (Fig. 5.7).

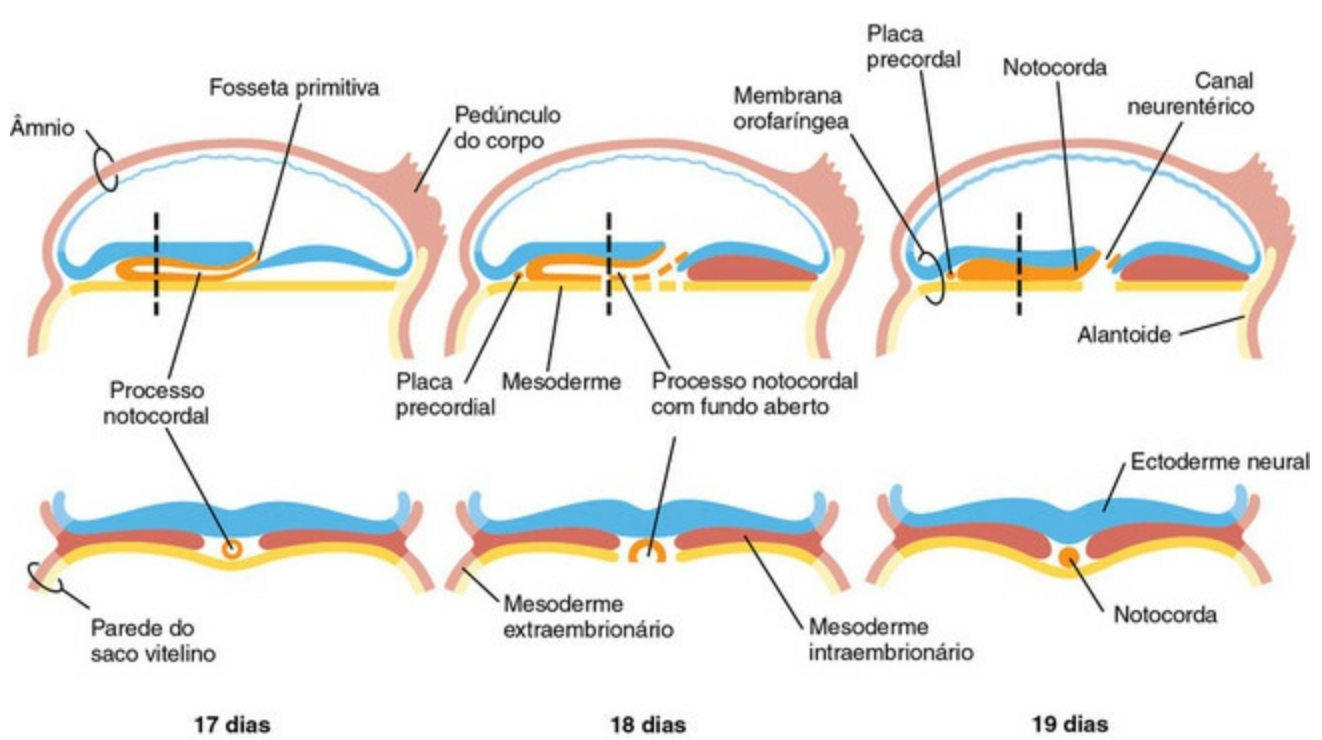


FIG. 5.7 Da esquerda para direita, os estágios sequenciais na formação do notocorda. *Acima*, Secção sagital. *Abaixo*, Secções transversais ao nível da linha vertical da *figura de cima*. Na *linha superior*, a extremidade craniana está no lado *esquerdo*. A função do canal neurentérico permanece obscura.

Indução do Sistema Nervoso

Indução Neural

A relação de indução entre o notocorda (**cordomesoderme**) e o ectoderme sobrejacente na gênese do sistema nervoso foi reconhecida no início dos anos 1900. Embora os experimentos iniciais tenham sido realizados em anfíbios, estudos similares em animais vertebrados superiores têm mostrado que o elemento essencial de **indução neural** (ou **primário**) é o mesmo em todos os vertebrados.

Experimentos com deleção e transplante em anfíbios definem o estágio para o entendimento atual da indução neural. (Ver [Capítulos 6 e 11](#) para mais detalhes sobre a formação do sistema nervoso). Na ausência de movimento do cordomesoderme a partir do lábio dorsal do blastóporo (o equivalente do nó primitivo no anfíbio), o sistema nervoso não se forma a partir do ectoderme dorsal. Em contraste, se o lábio dorsal do blastóporo for enxertado sob o ectoderme ventral de outro hospedeiro, um sistema nervoso secundário e o eixo do corpo se formam na área do enxerto ([Fig. 5.10](#)).

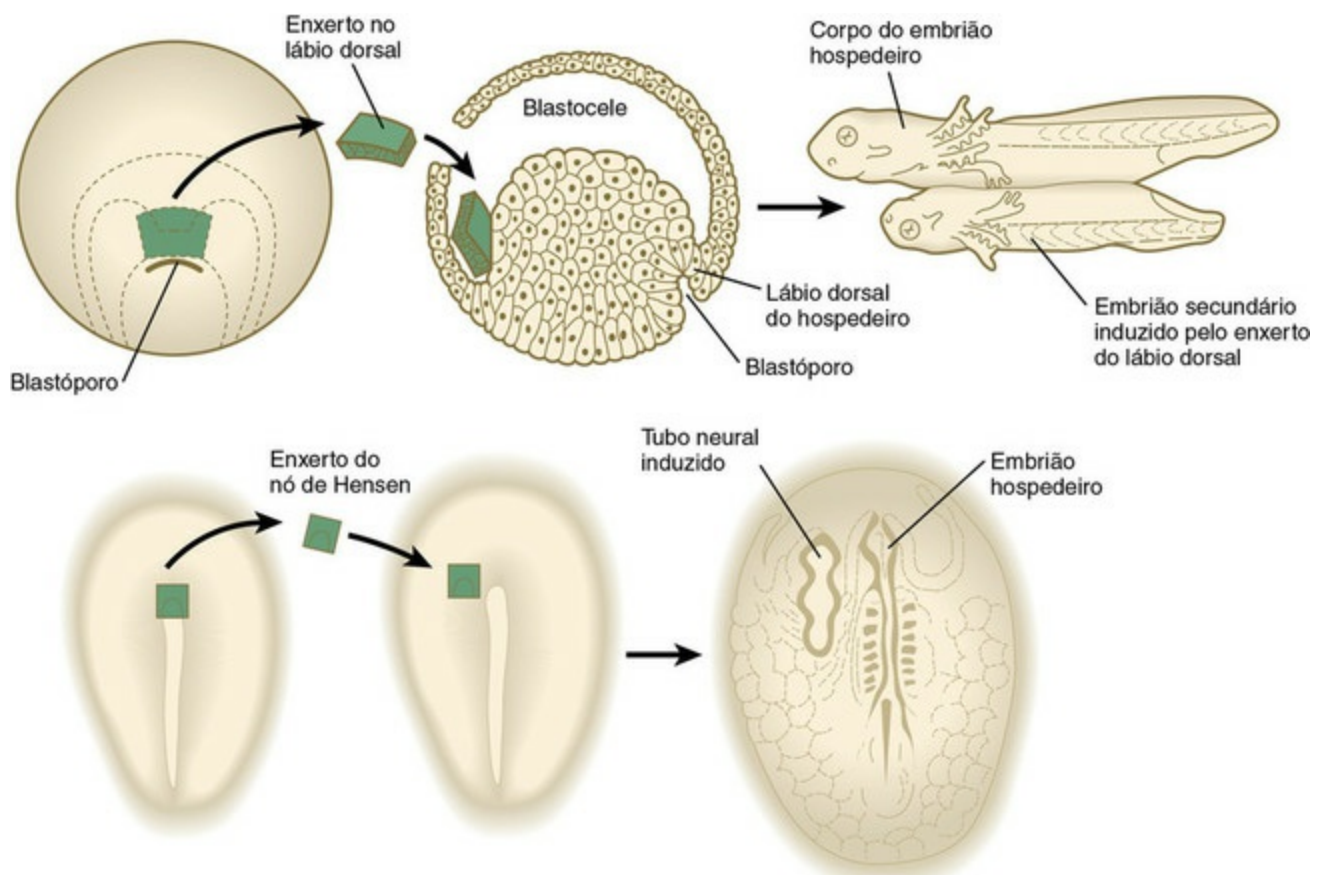


FIG. 5.10 Primeiras experiências demonstrando indução neural.

Acima, Enxerto do lábio dorsal do blastóporo em embrião de salamandra induz a formação de um embrião secundário. *Abaixo*, Enxerto do nó de Hensen de um embrião de ave para outro induz a formação de um tubo neural secundário. (Acima, com base nos estudos de Spemann H: Embryonic development and induction, New York, 1938, Hafner; De baixo, com base em estudos de Waddington C: J Exp Biol 10:38-46, 1933).

O lábio dorsal foi chamado de **organizador** em consequência de sua capacidade para estimular a formação de um eixo secundário do corpo. Pesquisas subsequentes demonstraram que as interações que ocorrem na região do lábio dorsal em anfíbios são muito mais complexas do que uma única indução entre o cordomesoderme e o ectoderme. Experimentos de deleção e transplante também foram realizados em embriões de aves e mamíferos (Fig. 5.10); claramente, o nó primitivo e o processo notocordal em aves e mamíferos são homólogos em função ao lábio dorsal e ao cordomesoderme em anfíbios. Isto significa que, nos vertebrados superiores, o nó primitivo e o processo notocordal atuam como um indutor neural, e o ectoderme subjacente é o tecido responsivo. Ao longo dos anos, os embriologistas têm dedicado uma enorme quantidade de pesquisas para identificar a natureza do sinal indutivo que passa do cordomesoderme ao ectoderme.

As primeiras tentativas para descobrir a natureza do estímulo indutivo foram marcadas por um grande otimismo. Já em 1930, diversos laboratórios haviam proposto que moléculas tão diferentes como proteínas e esteroides eram o estímulo indutivo. Logo depois veio a descoberta de que uma variedade ainda maior de estímulos, tais como íons inorgânicos ou tecidos mortos, poderia provocar a indução neural. Com uma infinidade de possíveis indutores, a atenção virou-se para as propriedades do tecido responsivo (o ectoderme dorsal), como estímulo indutor. A busca para as moléculas indutivas neurais e seu modo de ação tem sido árdua e frustrante, com muitos becos sem saída e caminhos errados.

Muitos laboratórios verificaram que o ectoderme isolado poderia responder *in vitro* aos estímulos indutivos e se transformar em tecido neural. Uma técnica útil para estudar a indução *in vitro* envolveu a separação do tecido responsivo do tecido indutor por um filtro com poros que permitiam a passagem de moléculas, mas não de células. Esta técnica tem sido utilizada na análise de vários sistemas indutivos de mamíferos.

Várias manipulações experimentais demonstraram que a indução neural não é um processo de tudo-ou-nada. Em vez disso, existe considerável especificidade regional (p. ex., certos indutores artificiais estimulam a formação de estruturas neurais mais anteriores, enquanto outros, mais posteriores). Em embriões de anfíbios, o cordomesoderme anterior tem propriedades indutoras diferentes daquelas do cordomesoderme posterior.

Uma pesquisa mais recente identificou moléculas específicas que levam à indução neural. Em anfíbios, três moléculas sinalizadoras — **noggin**, **folistatin** e **chordin** — soltas do notocorda são os agentes indutivos. Pensou-se primeiramente que estas moléculas estimulavam diretamente células não comprometidas do ectoderme dorsal para formar o tecido neural, mas pesquisa subsequente, em anfíbios, mostrou que estes indutores agem bloqueando a ação de um inibidor, o **BMP-4**, no ectoderme dorsal. Na ausência da atividade do BMP-4, o ectoderme dorsal forma tecido neural como um estado padrão.

Em mamíferos, nossa compreensão atual de indução neural apresenta um quadro mais complexo, tanto com relação à localização como quanto ao tempo das interações indutivas que têm papel na definição da iniciação e organização do sistema nervoso central. De acordo com um modelo mais moderno, durante o estágio da linha primitiva

inicial, o precursor do nó primitivo, chamado de **organizador da gástrula**, secreta **Cer-1**, um inibidor de BMP. Na ausência da atividade de BMP, o epiblasto anterior é induzido a tornar-se tecido neural anterior por padrão. Em estágios subsequentes da gastrulação o caráter anterior do tecido neural induzido é mantido, em primeiro lugar, através de sinais provenientes do endoderme visceral anterior (ou o seu equivalente em humanos) e, em seguida, pela sinalização do mesendoderme (notocorda e placa precordial). Os sinais são o Cer-1, um inibidor do BMP, e *lefty-1*, um inibidor do nodal, que exerce uma influência de posteriorização.

Enquanto a gastrulação prossegue e o nó primitivo toma forma, o nó induz o epiblasto a formar tecido neural por um mecanismo semelhante à inibição de BMP. Este tecido neural induzido é posteriorizado através da ação do nodal, que está concentrado na extremidade posterior do embrião.

Formação Inicial da Placa Neural

A primeira resposta morfológica óbvia do embrião para a indução neural é a transformação do ectoderme dorsal sobrepondo-se ao processo notocordal em uma faixa alongada de células epiteliais engrossadas denominada de **placa neural** (**Fig. 5.11**). A margem da placa neural é especificada pela exposição destas células a uma determinada concentração de BMP. Esta é a região pela qual surge a crista neural (**p. 254**).

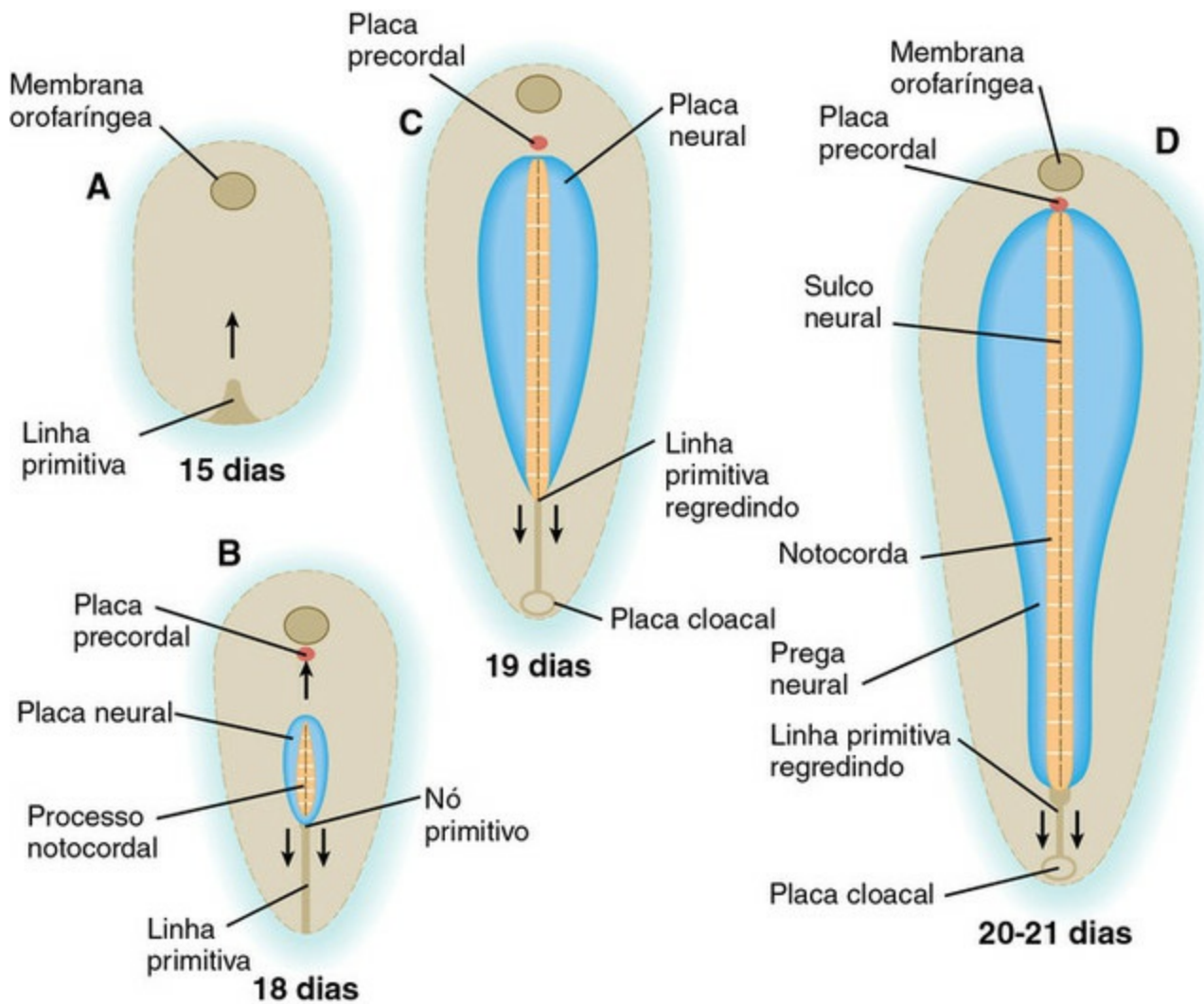


FIG. 5.11 Relações entre a placa neural e a linha primitiva.
A, 15 dias. **B**, 18 dias. **C**, 19 dias. **D**, De 20 a 21 dias.

Com a formação da placa neural, a camada germinativa ectodérmica torna-se subdividida em duas linhagens de desenvolvimento: neural e não neural. Este exemplo ilustra diversos conceitos fundamentais de desenvolvimento: **restrição**, **determinação** e **diferenciação**. O zigoto e os blastômeros resultantes do primeiro par de divisões de clivagem são **totipotentes** (i.e., capazes de formar qualquer célula do corpo).

À medida que o desenvolvimento progride, algumas decisões são tomadas para reduzir as opções de desenvolvimento das células (**Fig. 5.12**). Por exemplo, em um estágio inicial de clivagem, algumas células tornam-se comprometidas com a linhagem trofoblástica extraembrionária e não são capazes de participar da formação do embrião propriamente dito. No momento em que as células estão empenhadas em tornarem-se trofoblasto, ocorre um evento de restrição. Quando um grupo de células passa por seu último evento de restrição (p. ex., a transição do citotrofoblasto para sinciciotrofoblasto), o seu destino está fixado, e diz-se que elas estão determinadas.* Estes termos, que foram cunhados nos primeiros dias da embriologia experimental, agora são entendidos como refletindo limitações da expressão gênica à medida que as linhagens celulares seguem seu curso normal de desenvolvimento. Os casos raros em que as células ou os tecidos desviam muito de seu curso normal de desenvolvimento, um fenômeno denominado **metaplasia**, é de grande interesse para os patologistas e para aqueles que estudam o

controle da expressão gênica.

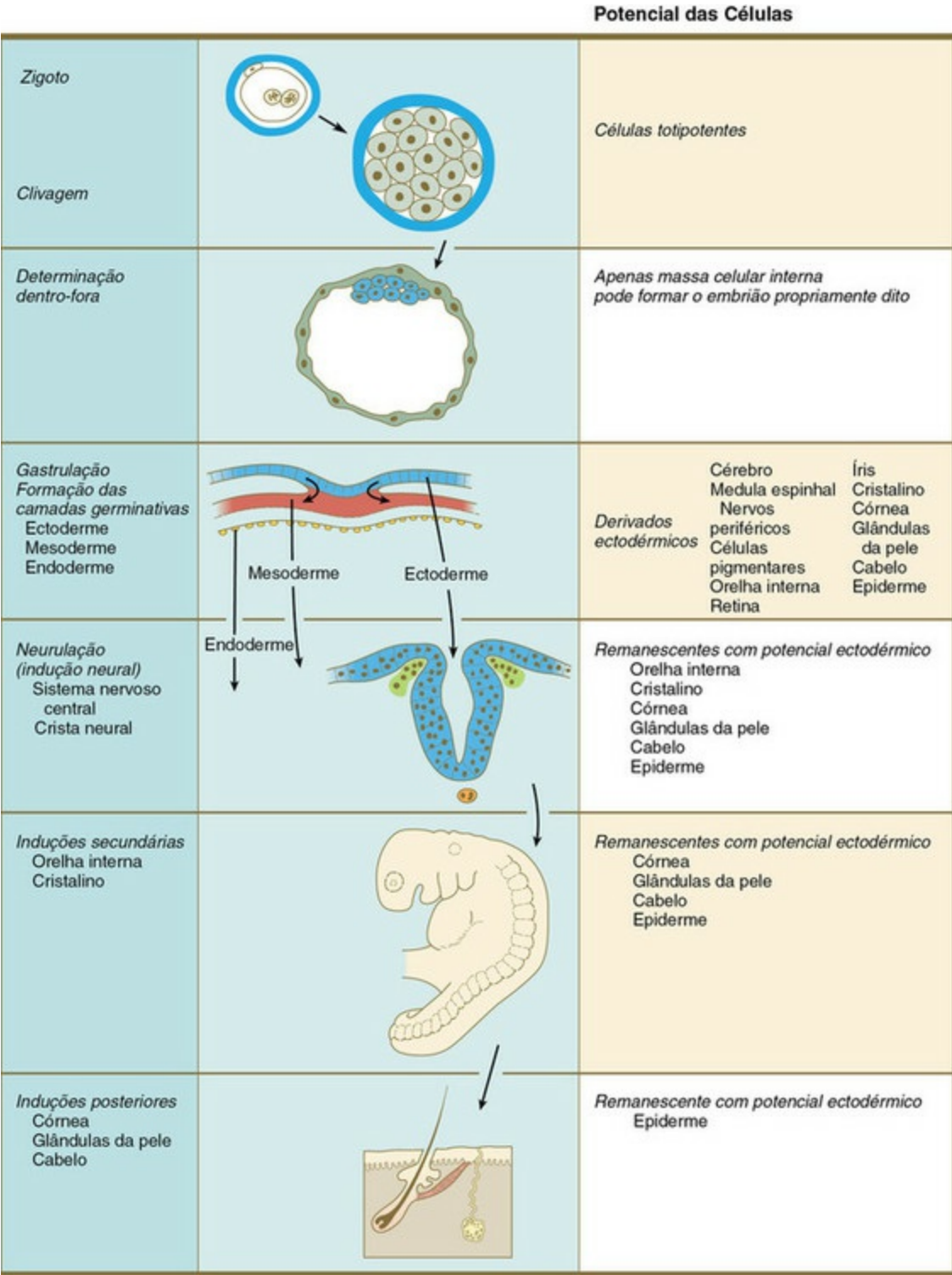


FIG. 5.12 Restrição durante desenvolvimento embrionário.

Os quadrados à direita ilustram a restrição progressiva do potencial de desenvolvimento das células que se encontram na linha que conduzem à formação da epiderme. À esquerda estão os eventos de desenvolvimento que removem grupos de células do caminho epidérmico.

A restrição e a determinação significam a limitação progressiva das capacidades de desenvolvimento do embrião. Diferenciação descreve a real expressão morfológica ou funcional da porção do genoma que permanece disponível para determinada célula ou grupo de células. A diferenciação normalmente denota o curso de especialização do

fenótipo das células. Um exemplo de diferenciação ocorre na espermatogênese, quando espermatogônias, células com aspecto relativamente comum, transformam-se em espermatozoides altamente especializados.

Moléculas de Adesão Celular

No início da década de 1900, pesquisadores constataram que células de um mesmo tipo, quando em suspensão, têm uma forte tendência para se agregarem. Quando diferentes tipos de células embrionárias são misturados, elas normalmente se classificam de acordo com o tipo de tecido. Seus padrões de classificação deram indicações sobre suas propriedades e comportamento no organismo maduro. Por exemplo, quando células ectodérmicas e mesodérmicas embrionárias são misturadas, elas se reúnem em um agregado com uma camada superficial de células ectodérmicas ao redor de um agregado central de células mesodérmicas.

Quadro 5.2 Base Molecular para Assimetria Esquerda-Direita

Até ocorrer a gastrulação, o embrião é bilateralmente simétrico, mas no momento em que os mecanismos são definidos, sucede um *looping* do lado direito do coração, seguido por *looping* assimétrico do intestino e posicionamento assimétrico do fígado, baço e lobação dos pulmões. Em embriões de mamíferos, a primeira manifestação conhecida de assimetria envolve o batimento ciliar em torno do nó primitivo (**Fig. 5.13**). Este batimento resulta em uma corrente direcional que conduz à expressão de duas moléculas de sinalização na família do fator de crescimento transformante- β (TGF- β) — **nodal**, uma molécula de quebra de simetria no lado esquerdo do embrião, e **lefty-1** ao longo do lado esquerdo da linha primitiva — em um período de desenvolvimento muito limitado (estágios de dois a seis somitos em camundongos). O **lefty-1** pode funcionar para impedir a difusão de moléculas determinadas para a esquerda, para o lado direito do embrião. Uma sequência de interações moleculares subsequentes ao nodal resulta na ativação do gene **Pitx2**, um fator de transcrição, também no lado esquerdo. A proteína Pitx2 leva ao desenvolvimento assimétrico posterior, tal como a rotação do intestino e estômago, posição do baço e a lobação assimétrica dos pulmões. Embora a expressão do lado esquerdo do nodal, no mesoderme lateral, pareça ser um ponto em comum na determinação da assimetria esquerda-direita em todos os vertebrados, eventos moleculares anteriores (*upstream*) diferem entre as classes de vertebrados. Em pintos, moléculas de sinalização importantes, tais como *hedgehog* (shh) e fator de crescimento de fibroblasto-8 (FGF-8), são assimetricamente distribuídas ao redor do nó, enquanto em camundongos, esta distribuição é uniforme.

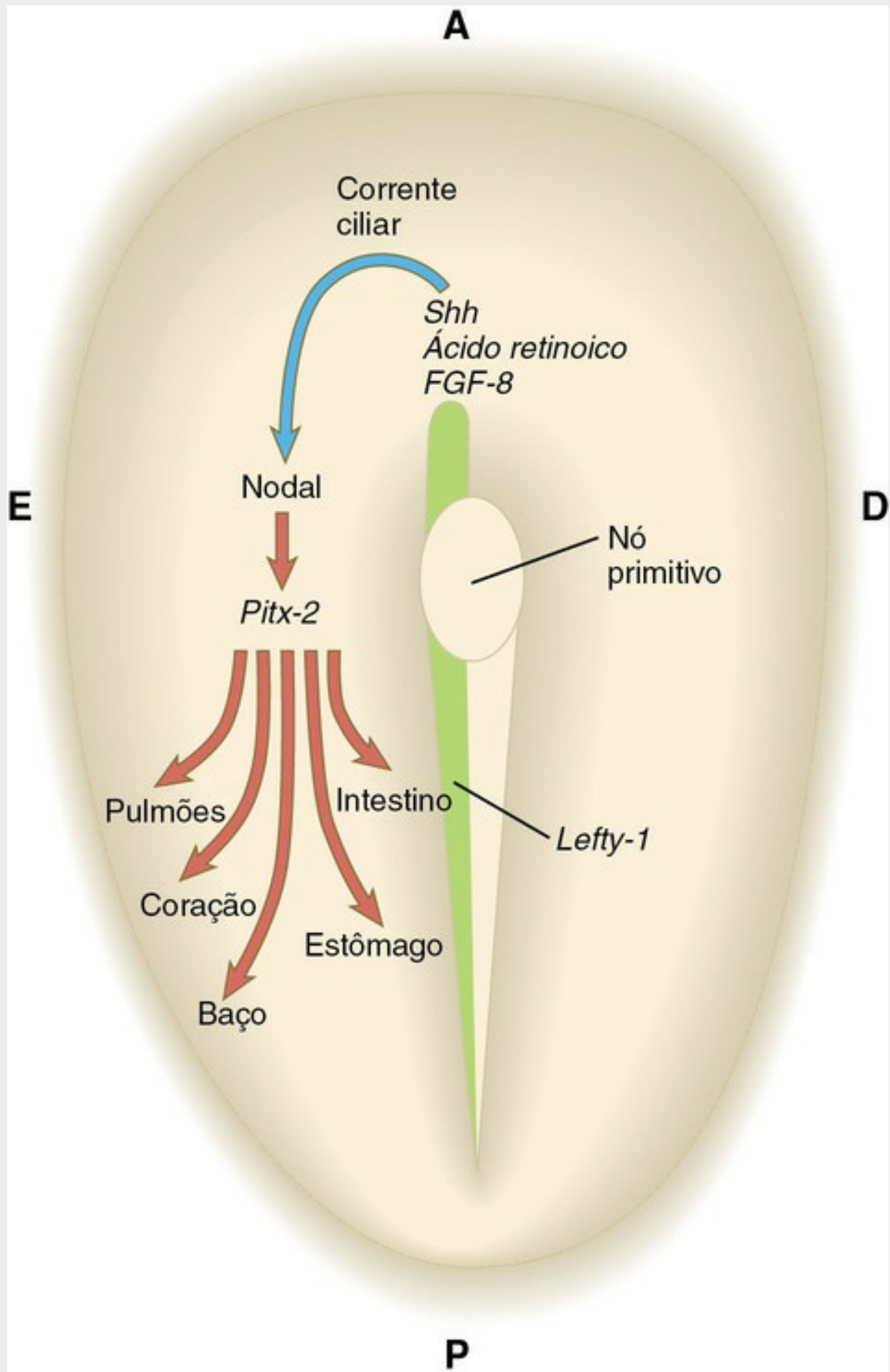


FIG. 5.13 Resumo da base molecular para a assimetria do corpo. Correntes ciliares no nó primitivo varrem a molécula nodal que quebram a simetria em direção ao

lado esquerdo do embrião, em que estimula uma cascata assimétrica através da expressão do gene *Pitx-2*. *Lefty-1*, expressado ao longo do lado esquerdo do embrião, pode evitar a difusão de moléculas para o lado direito. Somente as moléculas mais importantes em uma cascata complexa são mostradas. FGF-8, fator de crescimento de fibroblasto-8; Shh, *sonic hedgehog*.

Como a polaridade anteroposterior, exemplificada pela linha primitiva, é traduzida através de correntes ciliares em assimetria esquerda-direita, é objeto de muita investigação. Uma provável explicação é a **polaridade celular planar**, que é um mecanismo direcionando as células para se orientarem ao longo de um eixo no plano de um tecido epitelial plano. Isto é alcançado pela distribuição assimétrica das várias proteínas de polaridade celular planar ao longo deste eixo. No nó, *Dishevelled* está concentrada na região posterior das células, e uma contrapartida, *Prickle*, está concentrada ao longo da borda anterior ([Fig. 5.14](#)). O corpo basal em cada uma das 200 a 300 células monociliadas do nó está associado ao *Dishevelled*, e o cílio que se projeta da célula faz um ângulo que produz uma corrente de fluído para a esquerda, quando o cílio se movimenta. Há especulações de que um gradiente de Wnt está por trás da distribuição assimétrica de *Dishevelled* e *Prickle*, mas isso ainda precisa ser confirmado.

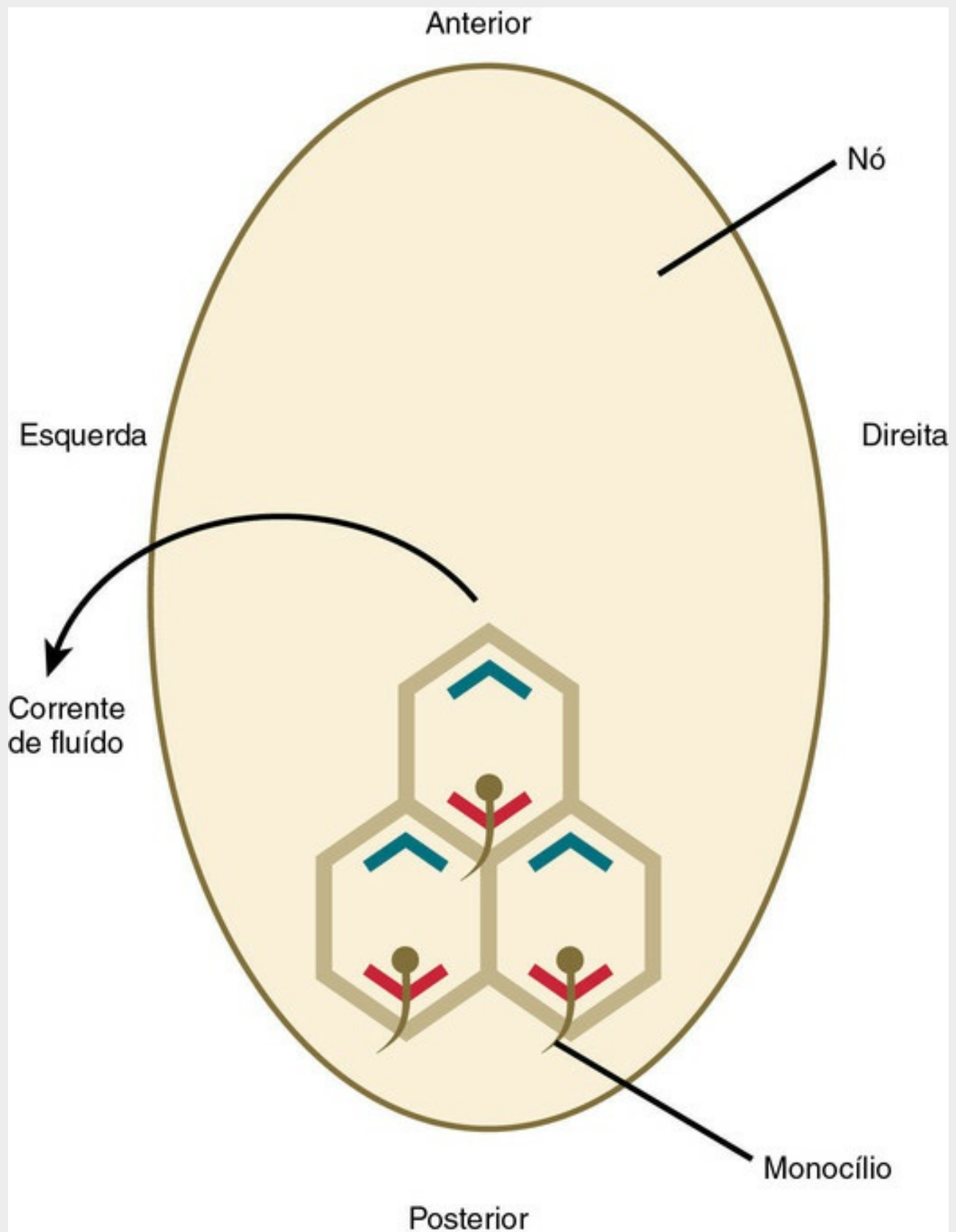


FIG. 5.14 A relação entre a polaridade celular planar das proteínas *Dishevelled* (vermelho) e *Prickle* (verde) e a localização do monocílio nas células do nó primitivo. A localização posterior do monocílio é tal que seu batimento leva a uma corrente de fluído para a esquerda em torno do nó.

Em torno de 1 a cada 10 mil indivíduos, a assimetria esquerda-direita do corpo é totalmente invertida, uma condição denominada *situs inversus* (Fig. 5.15). Esta condição, muitas vezes, não é reconhecida até que o indivíduo seja examinado, em um período tardio de sua vida, por um diagnosticador experiente. Várias mutações e síndromes estão associadas a esta condição, mas uma das mais elucidativas é a **síndrome de**

Kartagener, na qual o *situs inversus* está associado aos sintomas respiratórios (sinusites e bronquiectasia) resultantes de anormalidades dos braços de dineína nos cílios (cílios imóveis). Em um camundongo mutante similar, os cílios ao redor do nó primitivo não funcionam corretamente, e a falta de direcionamento das correntes de fluido resultante ao redor do nó é suspeita de provocar uma localização aleatória do nodal e moléculas produtoras de assimetria para o lado direito do embrião. *Situs inversus* parcial, como o coração isolado do lado direito (**dextrocardia**), pode também ocorrer. Atualmente, com mais de 24 genes conhecidos por estarem envolvidos na assimetria esquerda-direita, as ocorrências isoladas de assimetria de órgãos são provavelmente o resultado de mutações de genes subsequentes mais distantes na cascata assimétrica.

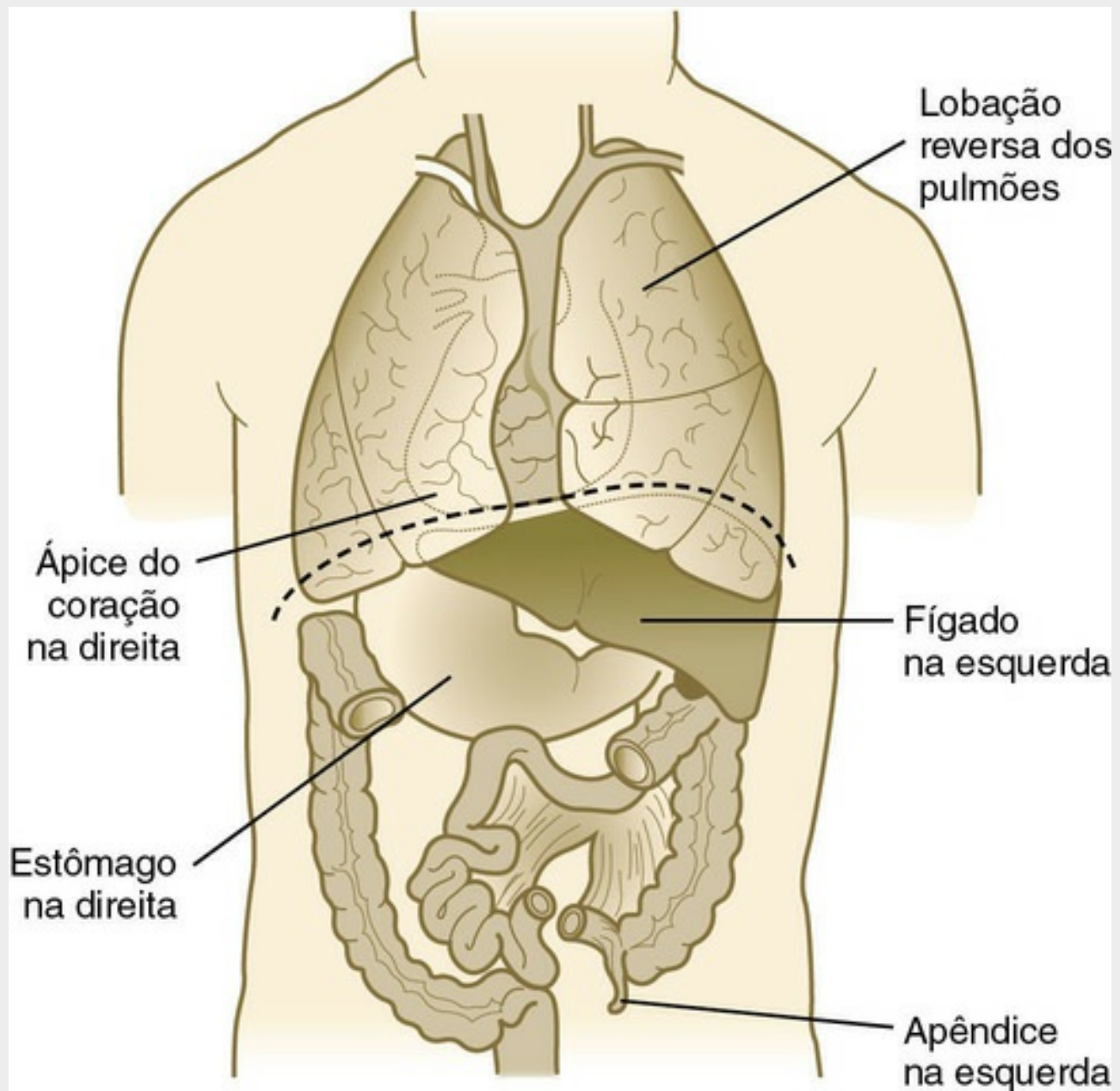


FIG. 5.15 *Situs inversus* completo em um adulto.

Pesquisas mais recentes forneceram uma base molecular para muitos fenômenos de

agregação e separação celular descritos anteriormente por embriologistas. Das muitas famílias de **CAMs** que foram descritas, três são de maior importância para o desenvolvimento embrionário. A primeira são as **caderinas**, que são glicoproteínas transmembranas únicas tipicamente dispostas como homeodímeros que projetam da superfície celular. Na presença de cálcio (Ca^{++}), os dímeros de caderina de células adjacentes aderem uns aos outros, fazendo que as células fiquem fortemente ligadas (**Fig. 5.16**). Um dos mais onipresentes é a E-caderina, que liga as células epiteliais entre si (**Fig. 16.6**). Durante as transformações epitelial-mesenquimal, tal como é mostrado na **Figura 5.8**, as células epiteliais perdem suas E-caderinas conforme elas se transformam em células mesenquimais, mas se estas células reformam um epitélio mais tarde no desenvolvimento, elas reexpressam as E-caderinas.

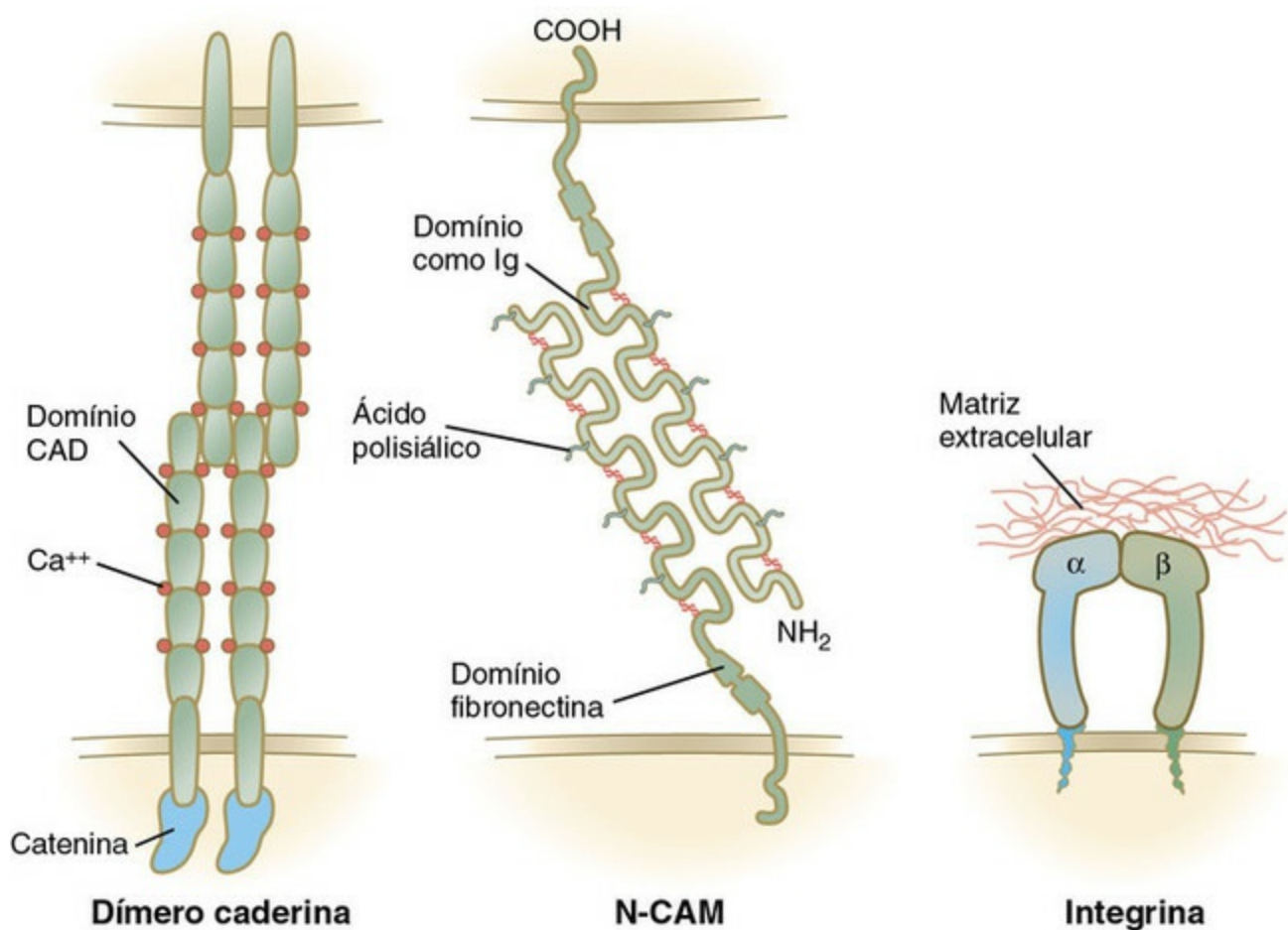


FIG. 5.16 Três principais moléculas de adesão celular. CAM, molécula de adesão celular; Ig, imunoglobulina.

As CAMs **imunoglobulina Ig** são caracterizadas por terem um número variável de domínios extracelulares tipo imunoglobulina. Estas moléculas aderem em semelhantes (**ligação homofílica**) ou diferentes (**ligação heterofílica**) CAMs em células vizinhas, e isto acontece sem a mediação de íons de cálcio (**Fig. 5.16**). Um dos membros mais destacados desta família é **N-CAM**, que é fortemente expressado no desenvolvimento do sistema nervoso. As CAMs-Ig não se ligam às células tão fortemente quanto as caderinas, elas fornecem um ajuste fino para as conexões intercelulares. N-CAM é incomum por ter uma

elevada concentração de grupos de ácido siálico com carga negativa no carboidrato componente da molécula, e formas embrionárias de N-CAM apresentam três vezes mais ácido siálico do que na forma da molécula do adulto.

No embrião inicial, antes da indução primária do sistema nervoso central, o ectoderme expressa N-CAM e E-caderina (anteriormente conhecida como L-CAM). Após a indução primária, as células do tubo neural recém-formado continuam a expressar N-CAM, mas elas já não expressam E-caderina. Elas também expressam fortemente N-caderina. Em contraste, o ectoderme deixa de expressar N-CAM, mas continua a expressar E-caderina (Fig. 5.17).

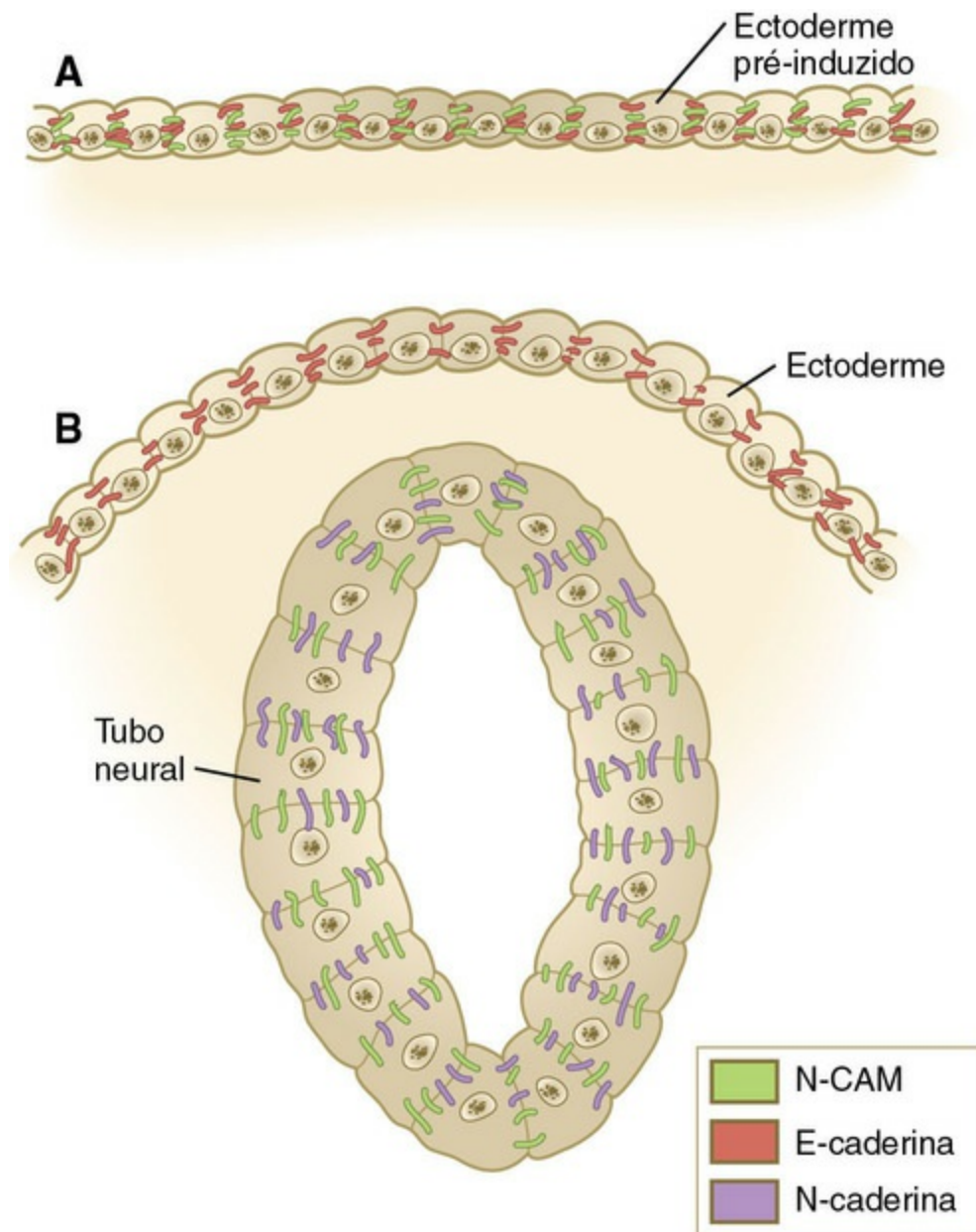


FIG. 5.17 Distribuição das moléculas de adesão celular no ectoderme inicial. Ectoderme pré-induzido (A) após indução do tubo neural (B). CAM, molécula de adesão celular.

A terceira principal família de CAMs, as **integrinas**, ligam as células aos componentes da lâmina basal e à matriz extracelular (Fig. 5.16). As integrinas formam os heterodímeros consistindo de 1 a 16 cadeias α e 1 a 8 cadeias β . As moléculas da matriz

às quais as células se ligam incluem fibronectina, laminina e tenascina ([Fig. 12.3](#)).

Caso Clínico

Em um homem casado com 35 anos de idade, com história de infecções respiratórias crônicas, encontrou-se dextrocardia, em exame radiológico de rotina. Adicionais exames físicos e estudos de imagem revelaram que ele apresentava *situs inversus* completo. Ele foi a uma outra clínica para um problema completamente diferente, mas que está relacionado com os mesmos defeitos subjacentes.

Qual é a clínica mais provável?

- A Urologia
- B Dermatologia
- C Infertilidade
- D Ortopédica
- E Oncologia

Resumo

Pouco antes da implantação, a massa celular interna torna-se reorganizada em um epitélio (epiblasto), e uma segunda camada (hipoblasto) começa a se formar abaixo desta. Dentro do epiblasto, a cavidade amniótica forma-se por cavitação; células do hipoblasto crescem excessivamente para dar origem ao revestimento endodérmico do saco vitelino. O mesoderme extraembrionário parece se formar por uma transformação inicial das células endodérmicas parietais e por migração celular através da linha primitiva.

O embrião pré-gástrula cria dois centros de sinalização. O endoderme visceral anterior induz a cabeça e inibe a extensão anterior da linha primitiva. O centro posterior induz a linha primitiva e a formação do mesoderme.

Durante a gastrulação, a linha primitiva forma no epiblasto a extremidade caudal do embrião bilaminar. A migração das células pela linha primitiva forma o mesoderme e o endoderme, e o epiblasto remanescente transforma-se no ectoderme.

O nó primitivo, localizado na extremidade cefálica da linha primitiva, é a fonte das células que se tornam o notocorda. Ela também funciona como organizadora ou indutora primária do futuro sistema nervoso.

Ao passar pela linha primitiva, as futuras células mesodérmicas do epiblasto alteram sua morfologia de células epiblasticas epiteliais para células em garrafa e, em seguida, para células mesenquimais. Células mesodérmicas extraembrionárias formam o pedúnculo do corpo. A migração das células mesenquimais durante a gastrulação é facilitada por moléculas da matriz extracelular, tal como o ácido hialurônico e a fibronectina.

No final da terceira semana após a fertilização, a linha primitiva começa a regredir caudalmente. Normalmente, a linha primitiva desaparece, mas em raras ocasiões teratomas sacrococcígeos formam-se na área de regressão.

Os elementos essenciais de indução neural são os mesmos em todos os vertebrados. Nos mamíferos, o nó primitivo e o processo notocordal atuam como indutores primários do sistema nervoso. A indução mesodérmica ocorre ainda mais cedo que a indução neural. Fatores de crescimento como Vg1 e a ativina são os agentes eficazes na indução mesodérmica.

Inúmeros centros de sinalização controlam a organização de muitas estruturas embrionárias importantes durante o desenvolvimento inicial. Cada um está associado a um conjunto de importantes genes de desenvolvimento. O organizador da gástrula inicial está envolvido com a iniciação da linha primitiva. O nó primitivo organiza a formação do notocorda e do sistema nervoso e muitos aspectos do comportamento celular associados à linha primitiva. O notocorda é importante na indução de muitas estruturas axiais, tais como o sistema nervoso e somitos. A formação da cabeça é coordenada pelo endoderme visceral anterior (hipoblasto) e pela placa precordal.

Os blastômeros iniciais são totipotentes. À medida que o desenvolvimento progride, as células passam por pontos de restrição, que limitam sua diferenciação. Quando o

destino de uma célula está fixado, diz-se que a célula está determinada. A diferenciação refere-se à verdadeira expressão da porção do genoma que permanece disponível a uma determinada célula, e o termo indica o curso da especialização fenotípica de uma célula.

A assimetria esquerda-direita no embrião inicial é realizada pela ação de correntes ciliares no nó transportando o nodal para o lado esquerdo do embrião. Isto libera uma cascata de moléculas, com destaque para Pitx-2, que leva à formação assimétrica das estruturas, tais como coração, fígado, pulmões e estômago.

As células embrionárias de um mesmo tipo aderem umas às outras e se reagregam quando separadas. A base molecular da agregação e adesão celular é a presença de moléculas de adesão celular nas suas superfícies. As três principais famílias são as caderinas e as CAMs-Ig, que são as mediadoras de adesão célula-célula, e as integrinas, que ligam as células em torno de uma matriz extracelular.

Questões de Revisão

1. O principal indutor na indução neural primária é:
A Hipoblasto
B Linha primitiva
C Mesoderme extraembrionário
D Processo notocordal
E Ectoderme embrionário
2. Qual dos seguintes tecidos surge a partir das células que passam pela linha primitiva?
A Endoderme embrionário
B Hipoblasto
C Citotrofoblasto
D Saco vitelino primário
E Âmnio
3. Células de qual camada germinativa não estão presentes na membrana orofaríngea?
A Ectoderme
B Mesoderme
C Endoderme
D Todas estão presentes
4. A placa precordal desempenha um papel importante na regionalização de:
A Notocorda
B Cérebro anterior
C Mesoderme embrionário
D Nó primitivo
E Rombencéfalo
5. *Brachyury*, uma deficiência no tecido caudal no corpo, é causada por uma mutação em qual gene?
A Lim-1
B Noggin
C T

D *Sonic hedgehog*

E Ativina

6. Qual é a camada do embrião bilaminar (duas camadas) que dá origem a todos os tecidos do embrião propriamente dito?
7. Qual é a importância do nó primitivo no desenvolvimento embrionário?
8. A migração de células mesodérmicas da linha primitiva é facilitada pela presença de qual molécula da matriz extracelular?
9. Quais moléculas podem levar à indução mesodérmica no embrião inicial?
10. Qual é o estágio da história da vida de muitas células em que são perdidas moléculas de adesão celular?

Referências

- Arnold, S. A., Robertson, E. J. Making a commitment: cell lineage allocation and axis patterning in the early mouse embryo. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009; 10:91–103.
- Aw, S., Levin, M. Is left-right asymmetry a form of planar cell polarity? *Development.* 2009; 136:355–366.
- Barrow, J. R., et al. Wnt3 signaling in the epiblast is required for proper orientation of the anteroposterior axis. *Dev Biol.* 2007; 312:312–320.
- Brennan, J., et al. Nodal signalling in the epiblast patterns the early mouse embryo. *Nature.* 2001; 411:965–969.
- Casey, B., Hackett, B. P. Left-right axis malformations in man and mouse. *Curr Opin Genet Dev.* 2000; 10:257–261.
- Chen, C., et al. The Vg1-related protein Gdf3 acts in a Nodal signaling pathway in the pre-gastrulation mouse embryo. *Development.* 2006; 133:319–329.
- Constam, D. B. Running the gauntlet: an overview of the modalities of travel employed by the putative morphogen Nodal. *Curr Opin Genet Dev.* 2009; 19:302–307.
- De Souza, F. S.J., Niehrs, C. Anterior endoderm and head induction in early vertebrate embryos. *Cell Tiss Res.* 2000; 300:207–217.
- Enders, A. C. Trophoblastic differentiation during the transition from trophoblastic plate to lacunar stage of implantation in the rhesus monkey and human. *Am J Anat.* 1989; 186:85–98.
- Enders, A. C., King, B. F. Formation and differentiation of extraembryonic mesoderm in the rhesus monkey. *Am J Anat.* 1988; 181:327–340.
- Ferrer-Vaquer, A., Viotti, M., Hadjantonakis, A.-K. Transitions between epithelial and mesenchymal states and the morphogenesis of the early mouse embryo. *Cell Adh Migr.* 2010; 4:447–457.
- Gardner, R. L. The initial phase of embryonic patterning in mammals. *Int Rev Cytol.* 2001; 203:233–290.
- Goodrich, L. V., Strutt, D. Principles of planar polarity in animal development. *Development.* 2011; 138:1877–1892.
- Hammerschmidt, M., Wedlich, D. Regulated adhesion as a driving force of gastrulation movements. *Development.* 2008; 135:3625–3641.
- Hashimoto, M., Hamada, H. Translation of anterior-posterior polarity into left-right polarity in the mouse embryo. *Curr Opin Genet Dev.* 2010; 20:433–437.
- Herrmann B.G., ed. The brachyury gene. *Semin Dev Biol.* 1995; 6:381–435.
- Idkowiak, J., et al. Hypoblast controls mesoderm generation and axial patterning in the gastrulating rabbit embryo. *Dev Genes Evol.* 2004; 214:591–605.
- Kavka, A. I., Green, J. B.A. Tales of tails: brachyury and the T-box genes. *Biochim Biophys Acta.* 1997; 1333:F73–F84.
- Kimura-Yoshida, C., et al. Canonical Wnt signaling and its antagonist regulate anterior-posterior axis polarization by

- guiding cell migration in mouse visceral endoderm. *Dev Cell*. 2005; 9:639–650.
- Levin, M. Left-right asymmetry in embryonic development: a comprehensive review. *Mech Dev*. 2005; 122:3–25.
- Levine, A. J., Brivanlou, A. H. Proposal of a model of mammalian neural induction. *Dev Biol*. 2007; 308:247–256.
- Limura, T., Pourquié, O. Collinear activation of *Hoxb* genes during gastrulation is linked to mesoderm cell ingression. *Nature*. 2006; 442:568–571.
- Limura, W., et al. Fate and plasticity of the endoderm in the early chick embryo. *Dev Biol*. 2006; 289:283–295.
- Luckett, W. P. Origin and differentiation of the yolk sac and extraembryonic mesoderm in presomite human and rhesus monkey embryos. *Am J Anat*. 1978; 152:59–98.
- Luckett, W. P. The development of primordial and definitive amniotic cavities in early rhesus monkey and human embryos. *Am J Anat*. 1975; 144:149–168.
- Müller, F., O’Rahilly, R. The primitive streak, the caudal eminence and related structures in staged human embryos. *Cells Tiss Organs*. 2004; 177:2–20.
- Müller, F., O’Rahilly, R. The prechordal plate, the rostral end of the notochord and nearby median features in staged human embryos. *Cells Tiss Organs*. 2003; 173:1–20.
- Norris, D. Breaking the left-right axis: do nodal parcels pass a signal to the left? *Bioessays*. 2005; 27:991–994.
- Nowotschin, S., Hadjantonakis, A.-K. Cellular dynamics in the early mouse embryo: from axis formation to gastrulation. *Curr Opin Genet Dev*. 2010; 20:420–427.
- Ohta, S., et al. Cessation of gastrulation is mediated by suppression of epithelial-mesenchymal transition at the ventral ectodermal ridge. *Development*. 2007; 134:4315–4324.
- Patthey, C., Edlund, T., Gunhaga, L. Wnt-regulated temporal control of BMP exposure directs the choice between neural plate border and epidermal fate. *Development*. 2009; 136:73–83.
- Plusa, B., et al. Distinct sequential cell behaviours direct primitive endoderm formation in the mouse blastocyst. *Development*. 2008; 135:3081–3091.
- Robb, L., Tam, P. P.L. Gastrula organizer and embryonic patterning in the mouse. *Semin Cell Dev Biol*. 2004; 15:543–554.
- Rozario, T., DeSimone, D. W. The extracellular matrix in development and morphogenesis. *Dev Biol*. 2010; 341:126–140.
- Shawlot, W., Behringer, R. R. Requirement for *Lim1* in head organizer function. *Nature*. 1994; 374:425–430.
- Shiratori, H., Hamada, H. The left-right axis in the mouse: from origin to morphology. *Development*. 2006; 133:2095–2104.
- Smith, J. L., Schoenwolf, G. C. Getting organized: new insights into the organizer of higher vertebrates. *Curr Top Dev Biol*. 1998; 40:79–110.
- Spemann, H. *Embryonic development and induction*. New York: Hafner; 1938.
- Spemann, H., Mangold, H. Ueber Induktion von Embryonenanlagen durch Implantation ortfremder Organisatoren.

Stern, C. Neural induction: 10 years on since the “default model,”. *Curr Opin Cell Biol.* 2006; 18:692–697.

Stern, C. Neural induction: old problem, new findings, yet more questions. *Development.* 2005; 132:2007–2021.

Stern, C., et al. Head-tail patterning of the vertebrate embryo: one, two or many unresolved problems? *Int J Dev Biol.* 2006; 50:3–15.

Sulik, K., et al. Morphogenesis of the murine node and notochordal plate. *Dev Dyn.* 1994; 201:260–278.

Tabin, C. Do we know anything about how left-right asymmetry is first established in the vertebrate embryo? *J Mol Histol.* 2005; 36:317–323.

Takeichi, M. The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. *Development.* 1988; 102:639–655.

Tam, P. P.L., Behringer, R. R. Mouse gastrulation: the formation of a mammalian body plan. *Mech Dev.* 1997; 68:3–25.

Townes, P. L., Holtfreter, J. Directed movements and selective adhesion of embryonic amphibian cells. *J Exp Zool.* 1955; 128:53–120.

Viebahn, C. The anterior margin of the mammalian gastrula: comparative and phylogenetic aspects of its role in axis formation and head induction. *Curr Top Dev Biol.* 1999; 46:63–102.

Wallingford, J. B. Planar cell polarity signaling, cilia and polarized ciliary beating. *Curr Opin Cell Biol.* 2010; 22:597–604.

Wallingford, J. B., Mitchell, B. Strange as it may seem: the many links between Wnt signaling, planar cell polarity, and cilia. *Genes Dev.* 2011; 25:201–213.

Watson, C. M., Tam, P. P.L. Cell lineage determination in the mouse. *Cell Struct Funct.* 2001; 26:123–129.

Wittler, L., Kessel, M. The acquisition of neural fate in the chick. *Mech Dev.* 2004; 121:1031–1042.

Yamamoto, M., et al. Nodal antagonists regulate formation of the anteroposterior axis of the mouse embryo. *Nature.* 2004; 428:387–392.

Yamanaka, Y., et al. Cell and molecular regulation of the mouse blastocyst. *Dev Dyn.* 2006; 235:2301–2314.

Zernicka-Goetz, M. Patterning of the embryo: the first spatial decisions in the life of a mouse. *Development.* 2002; 129:815–892.

*Nó de Hensen é a designação normalmente utilizada para o nó primitivo em embriões de aves, mas este termo é, por vezes, usado também na literatura embriológicas dos mamíferos. Esta estrutura é o equivalente estrutural e funcional do lábio dorsal do blastóporo em anfíbios.

*O termo especificado (especificação) é cada vez mais utilizado como um quase sinônimo de determinação, quando se refere à fixação do futuro destino de uma célula.

Estabelecimento do Plano Básico do Corpo Embrionário

Após a gastrulação estar completa, o embrião propriamente dito é composto por um disco plano, de três camadas, contendo as camadas germinativas ectodérmica, mesodérmica e endodérmica. O seu eixo cefalocaudal é definido pela localização da linha primitiva. Devido ao padrão de migração celular através da linha primitiva e a regressão da linha para a extremidade caudal do embrião, um forte **gradiente cefalocaudal** de maturidade é estabelecido. Este gradiente é marcado inicialmente pela formação do notocorda e, mais tarde, pelo aparecimento da placa neural, que resulta da indução primária do ectoderme dorsal do notocorda.

Como visto no [Capítulo 5](#), apesar da aparência relativamente inexpressiva do embrião gastrulante, complexos padrões de expressão de genes configuram o plano básico corporal do embrião. Uma das primeiras manifestações morfológicas desse padrão é a segmentação regular que se torna evidente ao longo do eixo craniocaudal do embrião. Tal plano segmentar, que é uma característica dominante de todos os embriões iniciais, torna-se menos óbvio com o progresso do desenvolvimento. No entanto, mesmo em um adulto o arranjo regular das vértebras, costelas e dos nervos espinhais persiste como uma lembrança do passado altamente segmentado filogenético e ontogenético humano.

Outra grande mudança crucial na compreensão da organização fundamental do plano do corpo é a dobra lateral do embrião inicial a partir de três discos de células essencialmente planos, empilhados e em formato de panquecas (as camadas embrionárias primárias germinativas) para um cilindro, com o ectoderme do lado de fora, o endoderme do lado de dentro e o mesoderme entre eles. A base celular para dobra lateral continua a ser melhor descrita do que compreendida.

Este capítulo concentra-se no estabelecimento do plano básico corporal geral. Além disso, traça o aparecimento dos primórdios dos principais sistemas de órgãos do corpo a partir das camadas germinativas primárias indiferenciadas ([Fig. 6.27](#)).

Desenvolvimento da Camada Germinativa Ectodérmica

Neurulação: Formação do Tubo Neural

A principal resposta morfológica inicial do ectoderme embrionário para indução neural é um aumento da altura das células que estão destinadas a tornarem-se componentes do sistema nervoso. Estas células transformadas são evidentes como uma **placa neural** engrossada visível na superfície dorsal do embrião inicial (**Figs. 6.1A e 6.2A**). Invisível, mas também importante é a expressão restrita de moléculas de adesão celular (Ig-CAMs), a partir de N-CAM e E-caderina no ectoderme pré-induzido a N-CAM e N-caderina na placa neural.

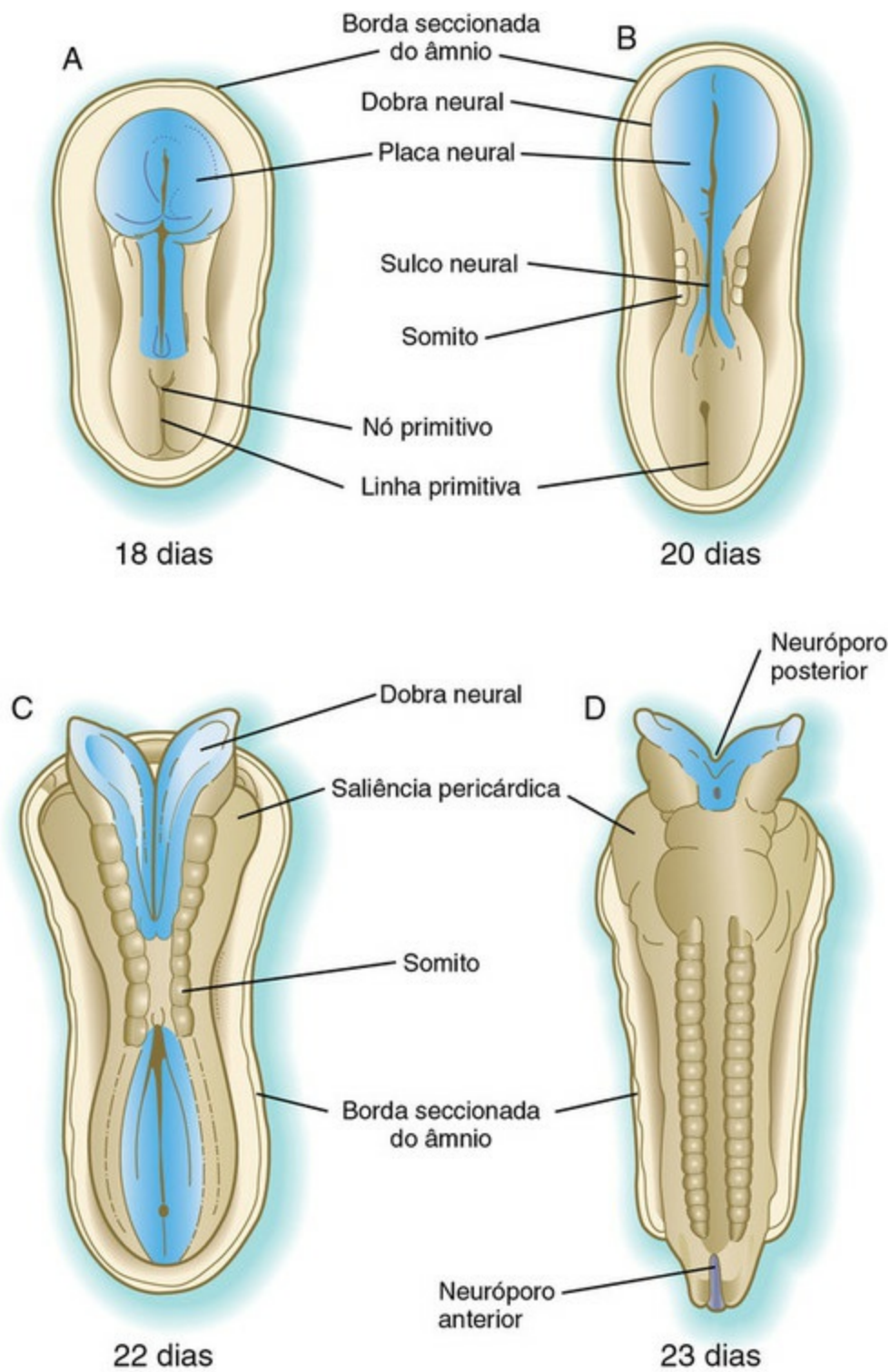


FIG. 6.1 Estágios iniciais da formação do sistema nervoso central humano. **A**, aos 18 dias. **B**, aos 20 dias. **C**, aos 22 dias. **D**, aos 23 dias.

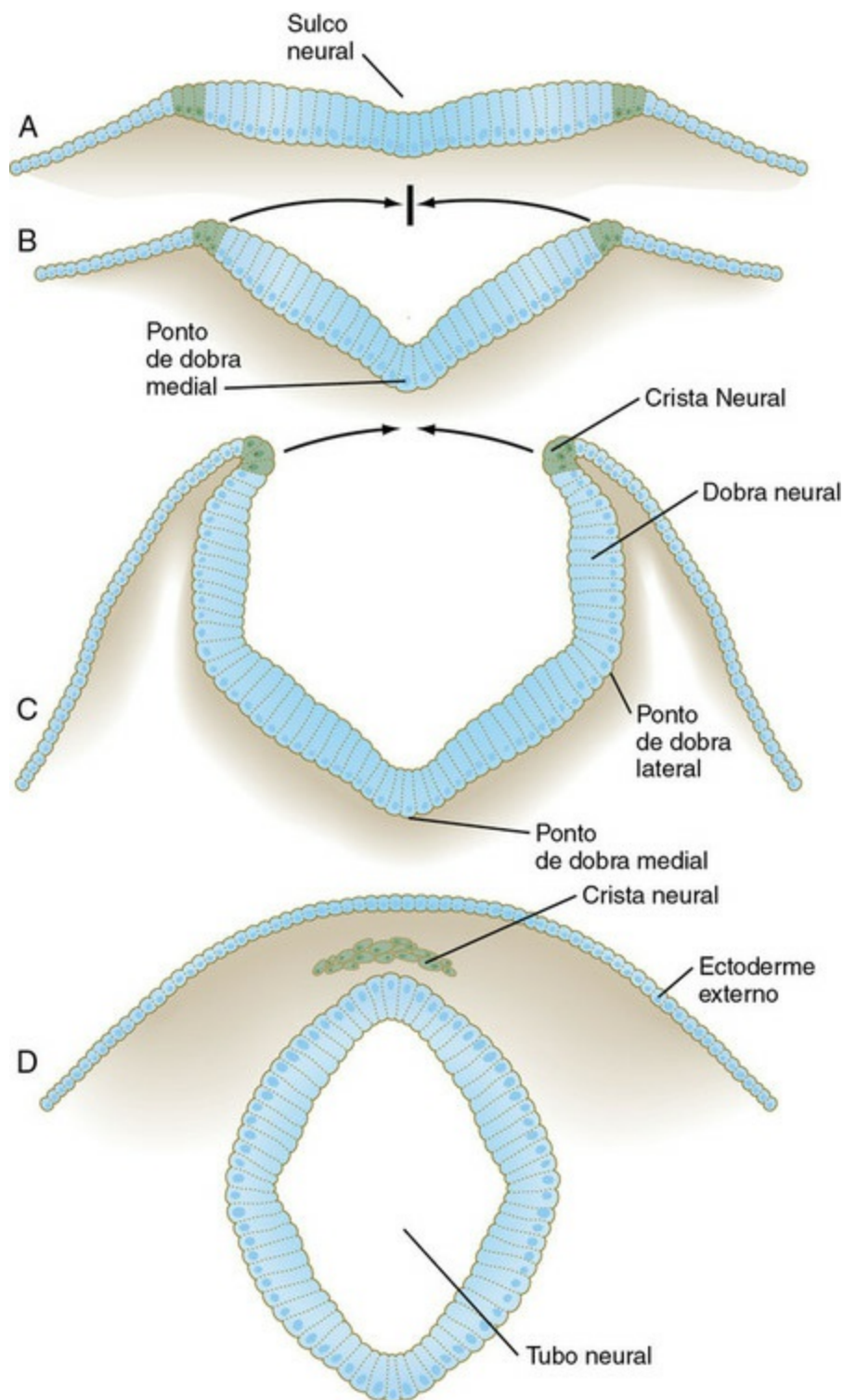


FIG. 6.2 Seções transversais através do tubo neural em formação.
A, Placa neural. **B,** Dobra Neural. **C,** Dobras neurais se justapondo. **D,** Tubo neural completo. (A crista neural, antes e após a sua saída a partir do epitélio neural, é mostrada em verde).

A primeira das quatro principais etapas da formação do tubo neural é a transformação do ectoderme embrionário geral em uma placa neural engrossada. A atividade principal da segunda etapa é ainda moldar os contornos gerais da placa neural de modo que ela se torne mais estreita e mais longa. Em grande parte, isto é conseguido pelo **prolongamento convergente**, durante o qual as células ectodérmicas formando a placa neural migram em direção à linha média e também se tornam mais largas ao longo do eixo anteroposterior e lateralmente mais estreitas. Este processo, que é guiado pela polaridade celular planar (p. 87.), resulta na formação de uma placa neural em formato de chave (Fig. 6.1A).

A terceira fase importante no processo de **neurulação** é o dobramento lateral da placa neural que resulta na elevação de cada lado da placa neural ao longo de um **sulco neural** na linha média (Figs. 6.1B e 6.2B). Várias explicações têm sido propostas para o dobramento lateral da placa neural e o fechamento final do tubo neural. A maioria dessas explicações tem invocado um mecanismo único ou predominante, mas está agora se tornando aparente que o dobramento lateral é o resultado de vários mecanismos com regiões específicas intrínsecas e extrínsecas à placa neural.

A linha média ventral da placa neural, às vezes chamada de **ponto de articulação mediano**, age como um ponto de ancoragem em torno do qual os dois lados se tornam elevados em um ângulo agudo a partir da horizontal. No ângulo mediano, a dobra pode ser largamente explicada pelas mudanças induzidas pelo notocorda na forma das células neuroepiteliais da placa neural. Estas células tornam-se mais estreitas no seu ápice e mais largas na sua base (Fig. 6.2B), através de uma combinação de uma posição basal dos núcleos (causando, assim, uma expansão lateral da célula nesta área) e uma contração de um anel de filamentos contendo actina, no citoplasma apical, como o cordão de uma bolsa. Durante o dobramento lateral da placa neural na região da medula espinhal, grande parte da área da parede da placa neural permanece inicialmente plana (Fig. 6.2B); contudo, na região do encéfalo, um **ponto de articulação lateral** se forma como resultado de constrição apical das células em uma área localizada (Fig. 6.2C). A elevação das **dobras neurais** parece ser realizada em grande parte por fatores extrínsecos ao epitélio neural, em particular, empurrando forças geradas pela expansão do epitélio de superfície lateral para a placa neural.

A quarta etapa na formação do tubo neural consiste na justaposição das duas superfícies apicais mais laterais das dobras neurais, sua fusão (mediada por glicoconjugados de superfície celular), assim como a separação do segmento completo do tubo neural da folha ectodérmica subjacente (Fig. 6.2C e D). Ao mesmo tempo, as células da **crista neural** começam a se separar do tubo neural.

O fechamento do tubo neural começa quase no meio ao longo da extensão craniocaudal do sistema nervoso de um embrião com 21 a 22 dias de idade (Fig. 6.1C). Durante os próximos dois dias, o fechamento se estende caudalmente e cranialmente em formato de zíper mas existem geralmente dois locais descontínuos adicionais de fechamento. As partes cefálica e caudal não fechadas do tubo neural são chamadas de **neuroporos anterior** (cranial) e **posterior** (caudal). Os neuroporos também finalmente se fecham de modo que todo o sistema nervoso central futuro se assemelha a um cilindro irregular selado em ambas as extremidades. Ocasionalmente, um ou ambos neuroporos permanecem abertos, e resultam em graves malformações congênicas (p. 248).

Caudal ao neuroporo posterior, o tubo neural restante (mais proeminente em animais com grandes caudas) é formado pelo processo de **neurulação secundária**. A neurulação secundária em mamíferos começa com a formação de uma condensação em forma de bastão, de células mesenquimais, o **cordão medular**, abaixo do ectoderme dorsal do **broto da cauda**. Dentro do bastão mesenquimal, um canal central se forma diretamente por **cavitação** (a formação de um espaço dentro de uma massa de células). Este canal central torna-se contínuo com o formado durante a neurulação primária pelo dobramento lateral

da placa neural e fechamento do neuroporo posterior. Por causa do fraco desenvolvimento do broto da cauda, a neurulação secundária nos seres humanos não é um processo destacado.

Segmentação do Tubo Neural

Manifestações Morfológicas da Segmentação

Logo após a tomada de forma do tubo neural, a região do encéfalo futuro pode ser distinguida da medula espinhal. A região formadora do encéfalo sofre uma série de subdivisões que constituem a base para a organização bruta fundamental do encéfalo adulto. A segmentação por subdivisão de uma estrutura já existente (no caso do tubo neural) contrasta com a segmentação por adição de segmentos terminais, como é o caso da formação dos somitos ([p. 99](#)). Um conjunto inicial de subdivisões resulta em um encéfalo de três partes, constituído de um encéfalo anterior (**prosencefalo**), encéfalo médio (**mesencefalo**) e encéfalo posterior (**rombencefalo**). Mais tarde, o prosencefalo se torna subdividido em **telencefalo** e **diencefalo**, e o rombencefalo é subdividido em um **metencefalo** e **mielencefalo** ([Fig. 11.2](#)).

Sobrepondo-se à organização morfológica macroscópica tradicional do encéfalo em desenvolvimento, existe outro nível de segmentação, mais sutil, que subdivide certas regiões do encéfalo em séries transitoriamente visíveis de segmentos regulares chamados neurômeros ([Fig. 6.3](#)). Na parte posterior do encéfalo, os neurômeros, frequentemente chamados de **rombômeros**, são visíveis desde o início da quarta para o final da quinta semana ([Fig. 6.3B](#)). O mesencefalo não parece ser segmentado, mas o prosencefalo contém uma série menor regular de **prosômeros**.

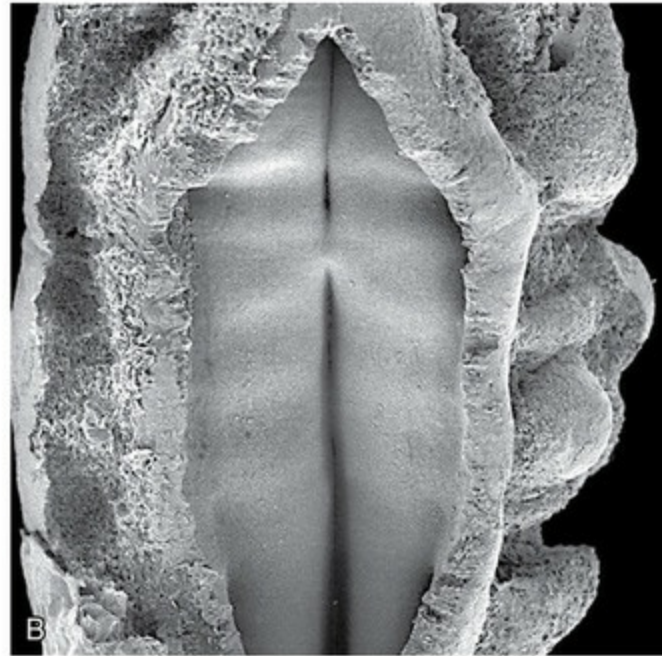
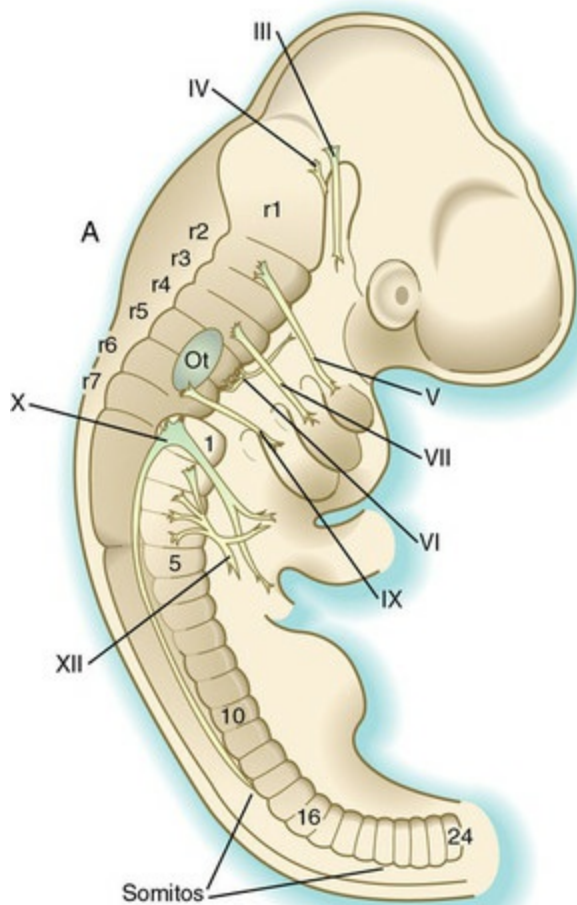


FIG. 6.3 Neurômeros do cérebro de um embrião de pinto com 3 dias (A) e de um embrião humano de 5 semanas (B). A micrografia eletrônica de varredura em B olha para baixo para o rombencéfalo através do teto dissecado. Os neurômeros (rombômeros) são as listras brancas horizontais pareadas em ambos os lados do sulco da linha média. (B, de Steding G: *The Anatomy of the human embryo*, Basel, 2009, Karger. Courtesy of Dr. J. Männer.)

Os rombômeros são dispostos como pares diferentes ou iguais, e quando estabelecidos, eles agem como compartimentos isolados em embriões de insetos. Por causa das propriedades específicas de superfície, células de rombômeros adjacentes não se misturam através de fronteiras entre segmentos iguais ou diferentes; no entanto, células marcadas de dois rombômeros iguais ou dois diferentes colocados lado a lado se misturam. Durante sua breve existência, os rombômeros proporcionam a base para a organização fundamental do rombencéfalo. Em um adulto, a organização segmentar dos rombômeros se manifesta na origem rombômero específica de muitos nervos cranianos e partes da formação reticular dentro do tronco encefálico (Fig. 11.13).

Mecanismos da Segmentação Inicial do Tubo Neural

Enquanto a gastrulação ainda está ocorrendo, o tubo neural recém-induzido é submetido a induções verticais a partir do notocorda e das regiões organizadoras da cabeça (endoderme visceral anterior e placa precordial), que são importantes na indução da região do prosencéfalo. Estas induções, em conjunto com um gradiente de **Wnt-8** (produto de um gene homólogo com *Wingless*, um gene com segmento de polaridade em *Drosophila* [Fig. 4.1]) de sinalização, efetivamente se subdividem nos segmentos prosencéfalo/mesencéfalo e rombencéfalo/medula espinhal. Esta subdivisão é marcada

pela expressão de dois fatores de transcrição, **Otx-2** (homólogo ortodôntico 2) na região do prosencéfalo/mesencéfalo, e no rombencéfalo, **Gbx-2** (gastrulação homeobox do encéfalo 2), cujos limites acentuadamente definem a borda mesencéfalo-rombencéfalo (**Fig. 6.4A**). Fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs), produzidos na linha primitiva inicial, são conhecidos por exercer um efeito posterior na placa neural recém-formada.

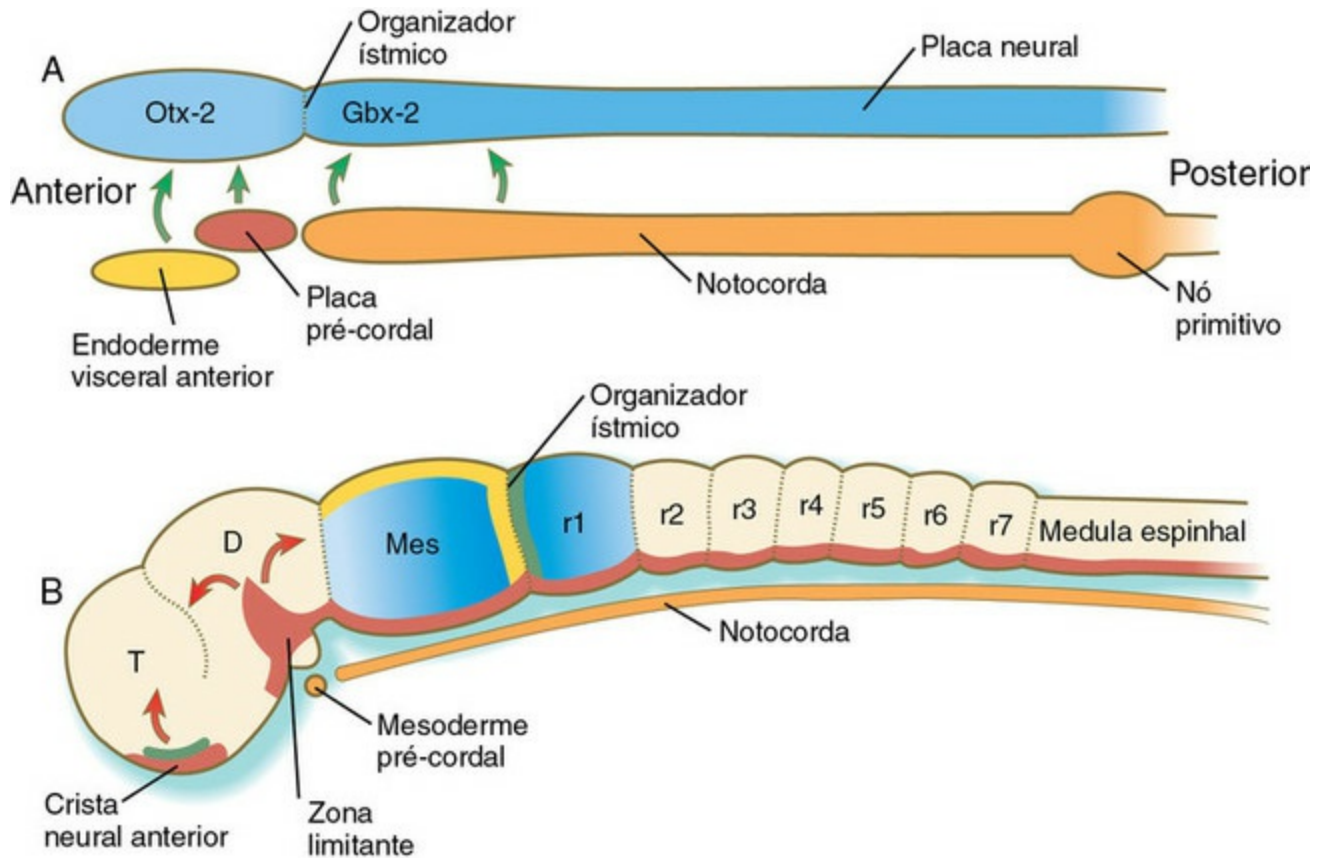


FIG. 6.4 Representação esquemática dos centros de sinalização agindo sobre e dentro do encéfalo embrionário inicial.

A, Em resposta aos sinais (*setas verdes*) do endoderme anterior visceral, a placa precordial, e o notocorda, o tubo neural expressa OTX-2 no prosencéfalo futuro e regiões do mesencéfalo e GBX-2 no encéfalo posterior e medula espinhal. **B**, Mais tarde no desenvolvimento, sinais (fator de crescimento de fibroblastos-8 [FGF-8] [*verde*] e Wnt-1 [*amarelo*]) do organizador istmico induz gradientes decrescentes de En-1 e EN-2 (*azul*) em ambos os lados. Outro organizador – a crista neural anterior – secreta *sonic hedgehog* (*vermelho*) e FGF-8 (*verde*), e tanto a zona limitante quanto a parte ventral (placa do chão) do tubo neural secretam *sonic hedgehog*. D, diencéfalo; Mes, mesencéfalo, r, rombômero, T, telencéfalo. (**B**, de Lumsden A, Krumlauf R: Science 274:1109-1115, 1996.)

A borda mesencéfalo-rombencéfalo torna-se um poderoso centro de sinalização local, chamado de **organizador istmico**. O **Wnt-1** é sintetizado no ectoderme neural anterior, e o **FGF-8** é formado posterior ao organizador istmico (**Fig. 6.4B**). Os fatores de transcrição **Pax-2**, **Pax-5** e o gene **engrailed** (**En-1** e **En-2**) são expressos em ambos os lados do organizador istmico como gradientes que são cruciais na organização do desenvolvimento do mesencéfalo e do cerebelo, um derivado do encéfalo posterior.

Dois centros organizadores ou sinalizadores adicionais são estabelecidos no início da formação da região do prosencéfalo. Um deles, a **crista neural anterior**, está localizado no polo anterior do encéfalo (**Fig. 6.4B**). É um local do gene *sonic hedgehog* e de atividade de

sinalização FGF-8 e é importante na organização da formação do telencéfalo, partes do diencéfalo, área olfativa e da glândula pituitária. Um terceiro centro de sinalização, a **zona limitante** (Fig. 6.4B), é um grupo de células secretoras de *sonic hedgehog* que organiza a fronteira entre o futuro tálamo dorsal e ventral. O [Capítulo 11](#) apresenta informações adicionais sobre a organização e segmentação do prosencéfalo.

Segmentação na Região do Rombencéfalo

A segmentação do rombencéfalo em sete rombômeros no ser humano, e oito em alguns outros animais, é o resultado da expressão de várias categorias de genes, os quais operam de uma maneira notavelmente remanescente à medida que o embrião inicial de *Drosophila* torna-se subdividido em segmentos (Fig. 4.1). Rombômeros individuais são inicialmente especificados através da expressão ordenada de combinações únicas de fatores de transcrição; esta modelação é então traduzida para o comportamento celular pela expressão padronizada de moléculas da superfície celular.

Depois de a área de expressão de Gbx-2 definir os limites aproximados do rombencéfalo, vários **genes de segmentação** estão envolvidos na criação do padrão básico de segmentação que leva à formação dos rombômeros. O **Krox 20**, um fator de transcrição do *zinc finger*, é expressado e guia a formação dos rombômeros 3 e 5 (r3 e r5) (Fig. 11.12), enquanto **kreisler**, um outro fator de transcrição e **Hoxa-1** estão também envolvidos na formação do r5. Um gradiente decrescente do **ácido retinoico**, produzido pelos somitos anteriores, desempenha um papel importante na formação dos rombômeros posteriores (r4 a r7). Estas moléculas não estão envolvidas na especificação de r1 a r3, que são regulados por Gbx-2.

Os **genes Hox** estão principalmente envolvidos na especificação da identidade segmentar, mas antes de qualquer marcador molecular de segmentação morfológica existir, o gradiente de ácido retinoico anteriormente mencionado estimula a expressão de Hoxa-1 e Hoxb-1. A influência destes dois genes *Hox* e dos genes de segmentação, Krox 20 e kreisler, inicia a expressão dos vários parálogos *Hox* em uma sequência altamente específica ao longo do rombencéfalo e da medula espinhal (Fig. 11.12). Como pode ser visto nos [Capítulos 11 e 14](#), o padrão de expressão dos genes *Hox* determina a identidade morfológica dos nervos cranianos e outros derivados do arco da faringe que surgem a partir de rombômeros específicos. Em momentos sucessivos durante a formação do encéfalo posterior, as diferentes redes reguladoras controlando a expressão de genes *Hox* entram em jogo, mas os detalhes dessas redes não são apresentados neste texto. A expressão ordenada de genes *Hox* parálogos se estende anteriormente através do r2. Proteínas *Hox* não são encontradas em r1, em grande parte devido à ação antagonista de FGF-8, que é produzido em resposta a sinais provenientes do organizador ístmico na extremidade anterior de r1. Na ausência de FGF-8, as proteínas *Hox* são expressas em r1. Outra proteína rombencefálica, **sprouty 2**, atua como um antagonista de FGF-8, e esta proteína, além da presença de Hoxa-2 no r2, limita o FGF-8, principalmente para r1, e contém o primórdio do cerebelo na parte anterior de r1.

Outra família de genes, as **efrinas** e seus receptores, determinam as propriedades comportamentais das células nos rombômeros. A ação das efrinas, que são expressas nos

rombômeros com números pares (2, 4 e 6), e os receptores de efrina, que são expressos em rombômeros com números ímpares (3 e 5), parecem ser responsáveis pela falta de comportamento misto das células de rombômeros adjacentes e mantém a separação de várias correntes de células da crista neural que emigram dos rombômeros (Fig. 12.8).

Formação e Segmentação da Medula Espinhal

Embora neurômeros não sejam vistos na região do tubo neural, que dá origem à medula espinhal, o arranjo regular das raízes de nervos motores eferentes e sensoriais é a evidência de uma organização segmentar fundamental nesta região do corpo, também. Em contraste com o encéfalo, no entanto, a segmentação da medula espinhal é em grande medida imposta por sinais emanados a partir do mesoderme paraxial, mais do que a partir de sinais moleculares intrínsecos ao tubo neural.

À medida que o eixo do corpo se alonga e somitos estão se formando, a parte mais caudal da placa neural recém-induzida apresenta as propriedades de uma zona de células-tronco (Fig. 6.5). Sob a influência de FGF-8, secretado pelo mesoderme paraxial pré-somítico adjacente, estas células, que passam a formar a medula espinhal, proliferam-se sem sofrerem diferenciação. Algumas das células-filhas são deixadas para trás pelo avanço posterior da zona de células-tronco. Estas células caem sob a influência do ácido retinoico, produzido pelos somitos recém-formados, que também estão sendo formados em uma direção posterior (Fig. 6.8). O ácido retinoico estimula estas células a diferenciarem-se em neurónios. O alongamento da região do broto da cauda chega ao fim quando a extensão caudal do mesoderme pré-somítico é reduzida, permitindo assim que o ácido retinoico produzido na área se difunda mais posteriormente e iniba a ação do FGF-8. Como resultado, a proliferação do mesênquima do broto da cauda é muito reduzida, causando a parada no crescimento.

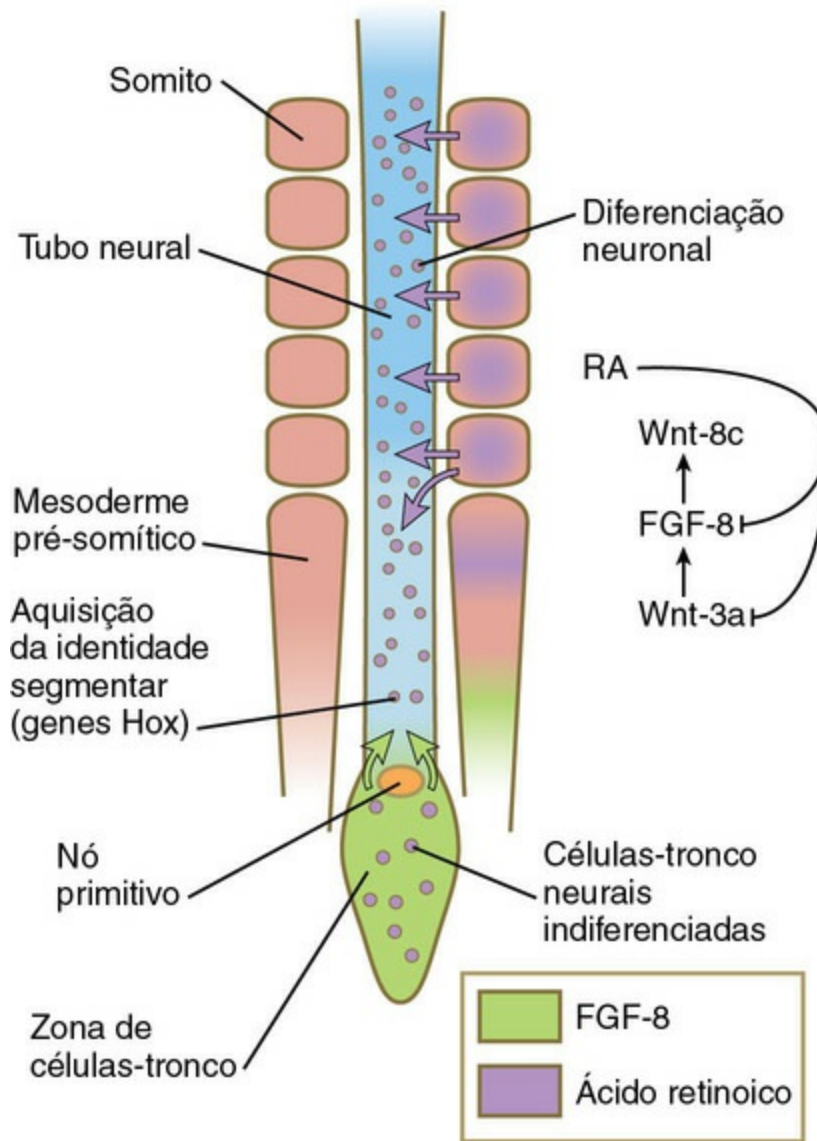


FIG. 6.5 Alongamento da medula espinhal no embrião inicial.

Sob a influência do fator de crescimento de fibroblastos-8 (FGF-8) secretado pelo mesoderme paraxial pré-somítico, as células na região mais posteriores continuam a se proliferar, enquanto o ácido retinoico (RA), que é secretado por somitos recém-formados, estimula a diferenciação neuronal.

As ações opostas do ácido retinoico, que promovem a diferenciação, e FGF, que alimenta a proliferação, à custa da diferenciação, representam um tema recorrente no desenvolvimento de outras estruturas. Por exemplo, a propagação do FGF-8 do organizador ístmico (Fig. 6.4B) antagoniza a influência do ácido retinoico em r1. Isto torna possível a proliferação exuberante das células neste rombômero, que é necessária para a formação do grande cerebelo a partir desta estrutura. As interações entre FGF-8 e o ácido retinoico na formação da medula espinhal e mesoderme paraxial ajudam a definir o código *Hox* que confere identidade anteroposterior para as regiões da medula espinhal e dos somitos adjacentes.

Crista Neural

À medida que o tubo neural está fechando e separando-se do ectoderme cutâneo geral, uma população de células chamada **crista neural** deixa a parte dorsal do tubo neural e

começa a espalhar-se por todo o corpo do embrião (Fig. 6.2). A crista neural produz uma surpreendente quantidade de estruturas no embrião (Tabela 12.1) e a sua importância é tal que a crista neural é muitas vezes chamada de quarta camada germinativa do corpo (a crista neural será discutida no Capítulo 12).

Placódios Sensoriais e Induções Secundárias na Região Craniana

Enquanto a região craniana começa a tomar forma, várias séries de **placódios ectodérmicos** (espessamentos) aparecem lateralmente ao tubo neural e crista neural (Fig. 6.6). Estes placódios surgem a partir de um domínio pré-placodial em formato de ferradura ao redor da placa neural anterior que é estabelecido durante a gastrulação e períodos iniciais da neurulação, e o placódios individuais resultam de uma variedade de processos indutivos secundários entre tecidos neurais ou mesenquimal e o ectoderme sobrejacente (Tabela 13.1). Em vários casos, as células dos placódios e a crista neural interagem intimamente para formar os gânglios sensitivos dos nervos cranianos (V, VII, IX e X). A deficiência de um destes dois componentes pode, muitas vezes, ser obtida por um aumento na contribuição do outro componente. Mais detalhes sobre placódios e seu destino no desenvolvimento serão dados no Capítulo 13.

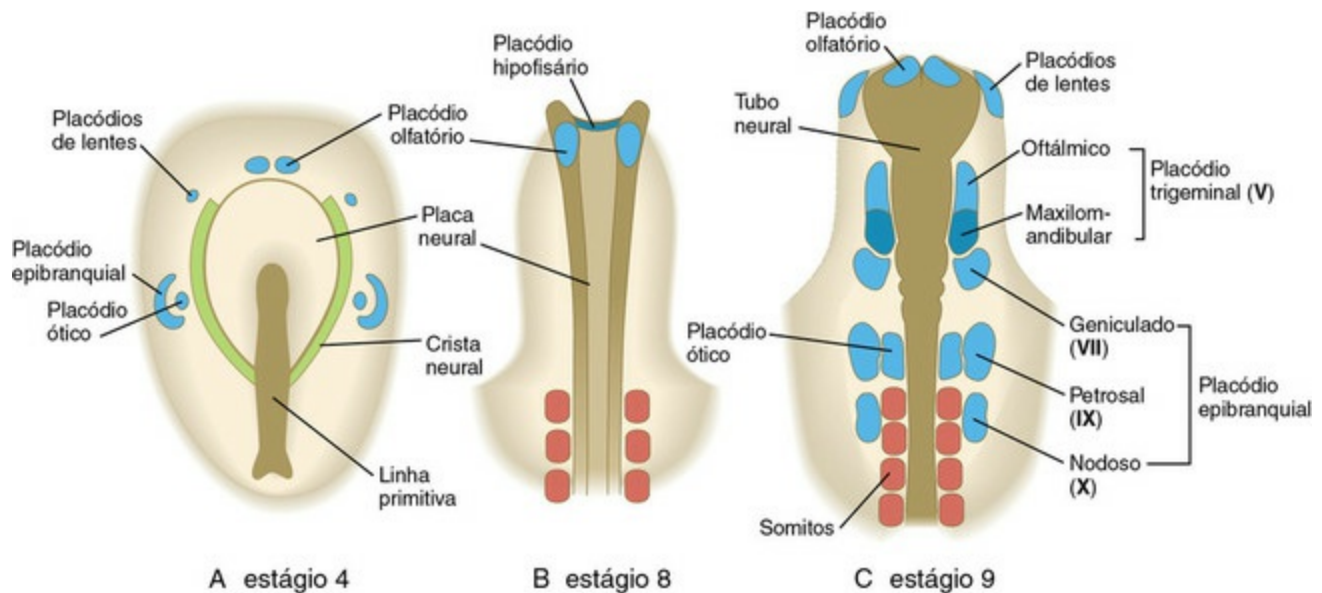


FIG. 6.6 Estágios iniciais da formação de placódios ectodérmicos cranianos no embrião de pinto, visto a partir do aspecto dorsal. Os placódios são mostrados em azul.

Desenvolvimento da Camada Germinativa Mesodérmica

Plano Básico da Camada Mesodérmica

Depois de passar através da linha primitiva, as células mesodérmicas se espalham lateralmente entre o ectoderme e o endoderme, na forma de uma camada contínua de células mesenquimais (Fig. 5.6). Posteriormente, três regiões podem ser reconhecidas no mesoderme dos embriões seccionado transversalmente (Fig. 6.7 B). Mais próximo do tubo neural existe uma coluna espessada de células mesenquimais, conhecidas como **mesoderme paraxial**, ou **placa segmentar**. Este tecido logo se torna organizado em somitos. Lateralmente ao mesoderme paraxial está uma região compacta do **mesoderme intermediário**, que, finalmente, dá origem ao sistema urogenital. Além desta, a placa lateral do mesoderme, em última instância, se divide em duas camadas, formando as bases dos tecidos da parede do corpo, da parede do sistema digestório, e os membros (Fig. 6.27).

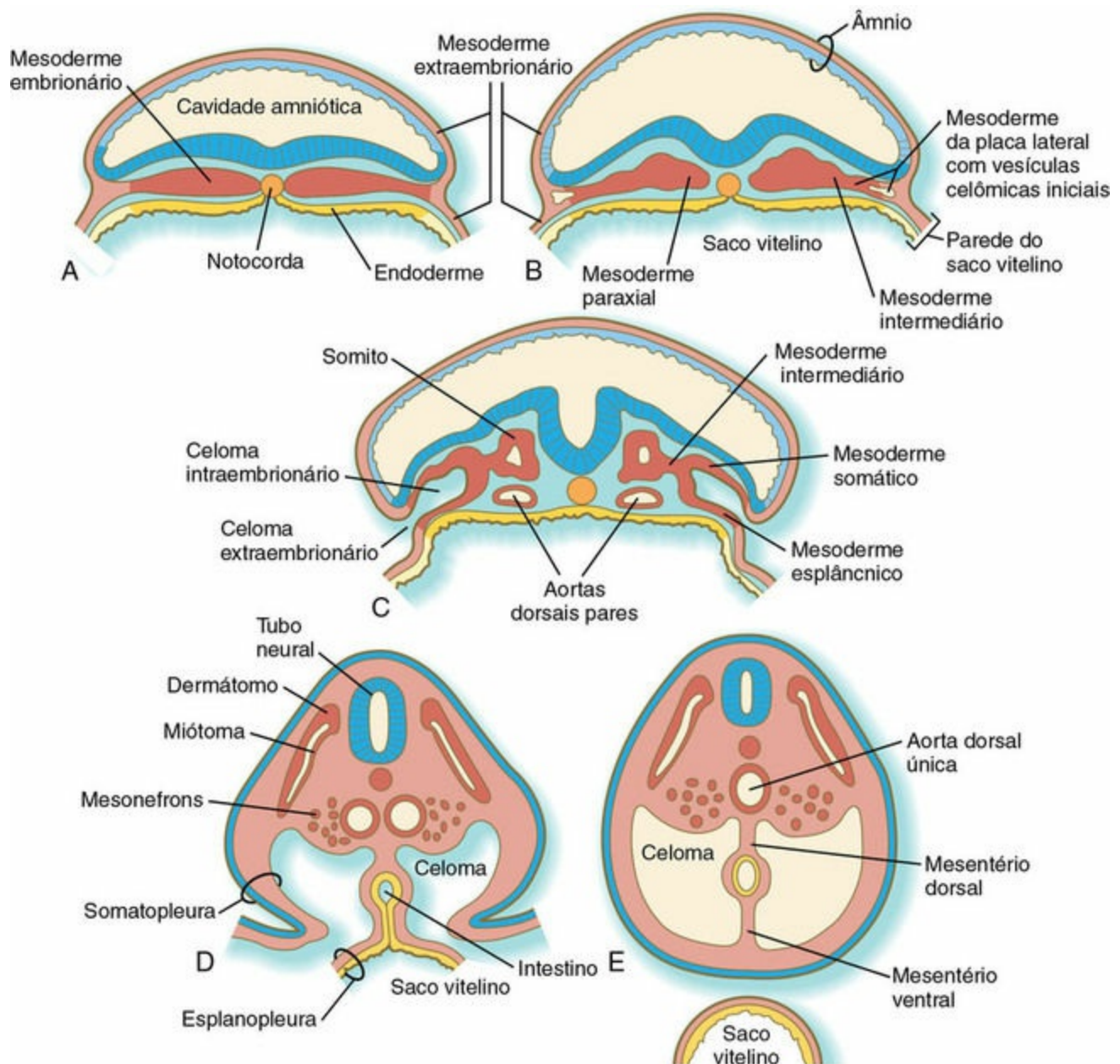


FIG. 6.7 A a E, Desenvolvimento do mesoderme intraembrionário e extraembrionário em seções transversais de embriões humanos.

Mesoderme Paraxial

Conforme o nó primitivo e a linha primitiva regridem em direção à extremidade caudal do embrião, elas deixam para trás o notocorda e a placa neural induzida. Lateralmente à placa neural, o mesoderme paraxial parece ser uma faixa homogênea de células mesenquimais de forma compacta. No entanto, se uma micrografia eletrônica de varredura deste mesoderme for analisada com técnicas estereoscópicas, uma série de pares de segmentos regulares podem ser distinguidos. Estes segmentos, denominados **somitômeros**, têm sido mais estudados em embriões de aves, mas também são encontrados em mamíferos. Novos pares de somitômeros são formados ao longo do nó primitivo enquanto o mesmo regride em direção à extremidade caudal do embrião (Fig. 6.8). Somente depois que quase 20 pares de somitômeros se formaram e o nó primitivo regrediu uma boa parte, caudalmente, é que o primeiro par de **somitos** (massas em

formato de tijolo do mesoderme paraxial) se forma por trás do sétimo par de somitômeros.

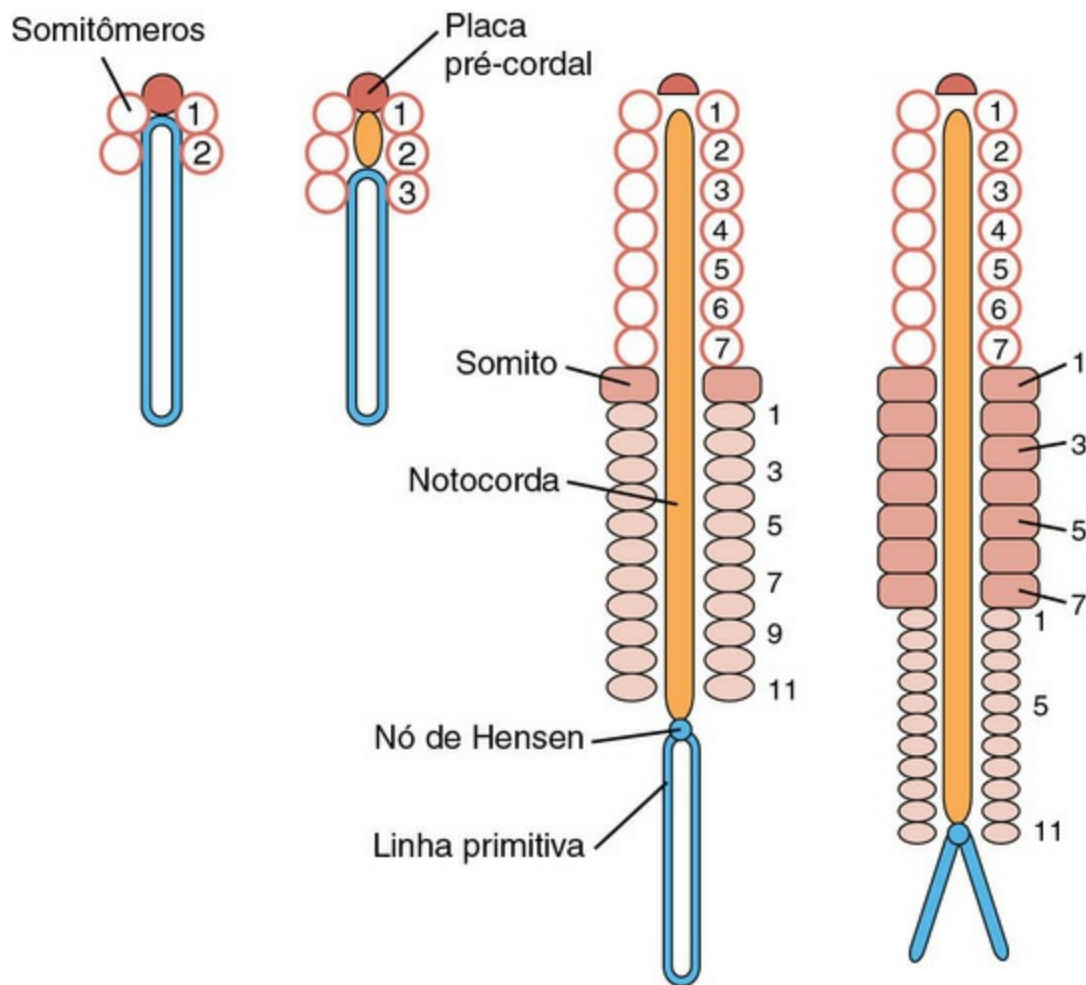


FIG. 6.8 Relação entre somitômeros e somitos no embrião inicial de galinha.

Somitômeros cranianos (*círculos abertos*) tomam forma ao longo do nó de Hensen até que sete pares se formem. Caudalmente ao sétimo somitômero, os somitos (*retângulos*) formam a partir de somitômeros caudais (*ovais*). Conforme o mais anterior dos somitômeros caudais se transforma em somitos, somitômeros caudais adicionais tomam forma posteriormente. Por um tempo, o equilíbrio entre a transformação em somitos anteriormente e nova formação posterior mantém o número de somitômeros caudais em 11.

Depois que o primeiro par de somitos é estabelecido (aproximadamente 20 dias após a fertilização), se desenvolve uma relação regular entre a regressão da linha primitiva e a formação dos somitos e somitômeros adicionais. Os primeiros sete pares de somitômeros na região craniana não sofrem separação adicional ou segmentação. Células destes somitômeros (mesoderme craniano) irão formar a maior parte da musculatura esquelética da cabeça, que tem muitas propriedades moleculares e celulares diferentes em relação àqueles derivados dos somitos do tronco. O primeiro par de somitos se forma às custas do oitavo par de somitômeros. Nos tipos de embriões estudados até esta data, há uma relação constante entre o par mais caudal de somitos definitivos e o número de somitômeros (habitualmente de 10 a 11) que podem ser mostrados por trás deles. A cada poucas horas, o par de somitômeros localizado caudal ao somito formado por último se transforma em um novo par de somitos, e um novo par de somitômeros é disposto na

extremidade caudal do mesoderme paraxial, perto do nó primitivo (Fig. 6.8). Conforme a regressão da linha primitiva chega ao fim, a formação do mesoderme paraxial continua através das células contribuídas pelo broto da cauda. As vértebras cervical, torácica e lombar, e estruturas associadas são derivadas de células que migram através da linha primitiva, enquanto os precursores celulares do sacro e cóccix vêm do broto da cauda.

Formação de Somitos Individuais

A formação de um somito individual a partir de uma faixa individual aparentemente homogênea do mesoderme paraxial é um processo complexo que envolve uma variedade de níveis de controle molecular e alterações no comportamento celular dentro do mesoderme paraxial. Nosso entendimento básico da **somitogênese** (formação dos somitos) vem de estudos em pintos. O primeiro passo significativo na somitogênese é a **segmentação** do mesoderme paraxial. Em contraste com a segmentação no encéfalo posterior (p. 95), a formação dos somitos ocorre pela adição sequencial de novos segmentos em uma sequência craniocaudal.

A somitogênese envolve dois mecanismos em que são muitas vezes referidos como **modelo da onda frontal e do relógio**. O primeiro passo (a **onda frontal**) está associado ao alongamento da extremidade caudal do corpo através da atividade proliferativa das células mesenquimais na parte não segmentada mais posterior da linha primitiva (Fig. 6.9A). As células na área se dividem activamente sob a influência de uma elevada concentração local do FGF-8. Mais anteriormente, quando as células são mais velhas, a concentração de FGF-8 diminui à medida que as moléculas de FGF tornam-se repartidas ao longo do tempo. Inversamente, as células mais próximas do último somito formado tornam-se expostas a concentrações crescentes de **ácido retinoico**, que é produzido nos somitos mais posteriores e cuja ação se opõe a do FGF. Em algum ponto de sua história de vida, as células mesenquimais são expostas a um equilíbrio de FGF-8 e concentrações de ácido retinoico, o que resulta na sua passagem a um limiar de desenvolvimento (a onda frontal, ou **determinação frontal**) que as prepara para entrar no processo de segmentação (formação dos somitos). Isto é caracterizado pela expressão de um factor de transcrição, **Mesp-2**, que prefigura um somito futuro. Com o contínuo alongamento caudal do embrião e a adição de novos somitos, a localização da onda frontal estende-se caudalmente no embrião em crescimento, mas permanece a uma distância constante do último par de somitos formado.

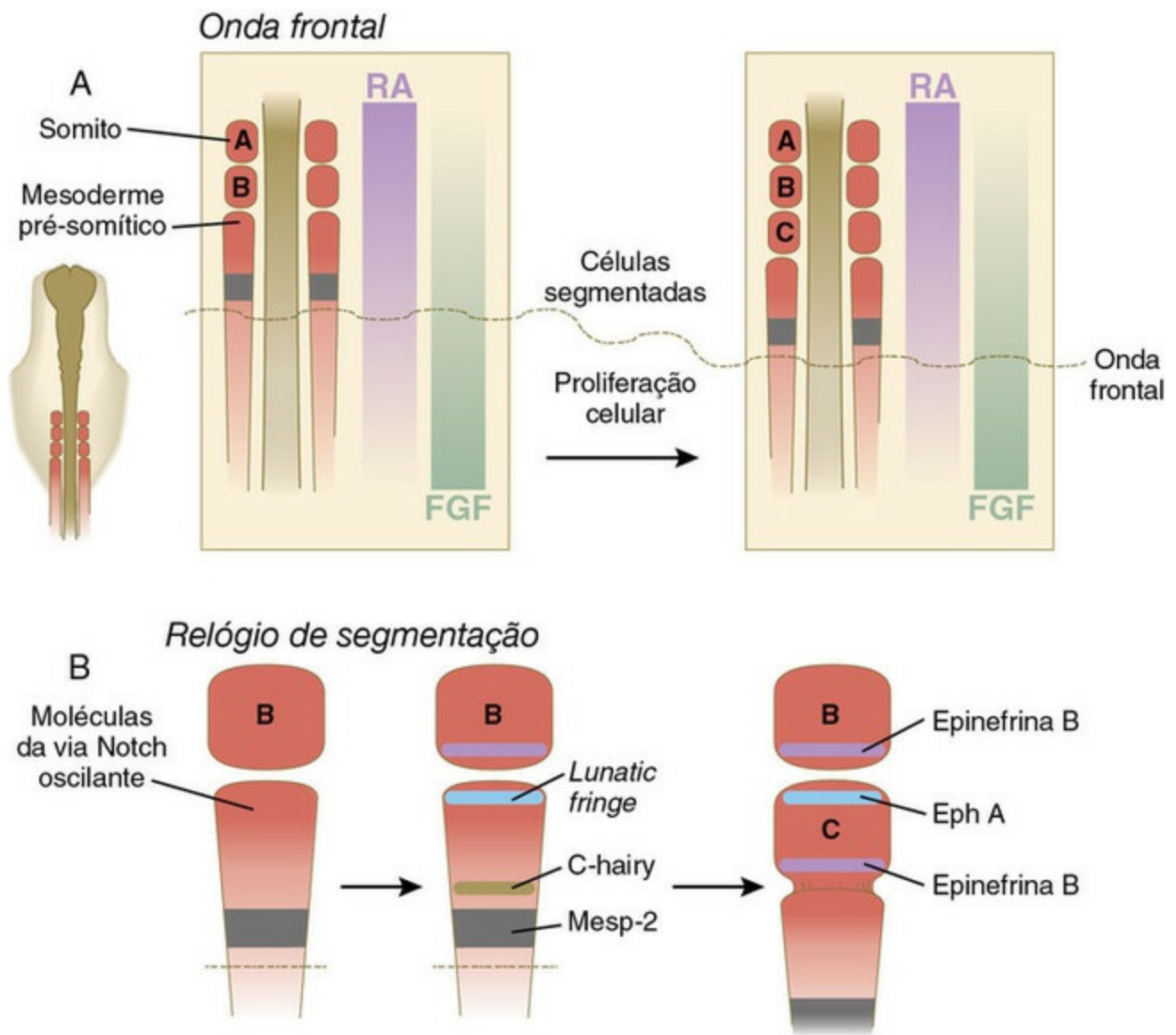


FIG. 6.9 Aspectos do modelo de relógio e da onda frontal da somitogênese.

A, A onda frontal, composta por gradientes opostos de ácido retinoico (RA) e fator de crescimento de fibroblastos-8 (FGF-8). **B**, o relógio da segmentação, em que as moléculas oscilantes na via Notch estimulam a expressão do *lunatic fringe* na borda anterior e *c-hairy* na borda posterior de um somito futuro. Interações posteriores entre Eph A e epinefrina B mantêm o espaço intersomítico.

Em seguida, o **relógio de segmentação** é iniciado nas células pré-somíticas que passaram sobre o limiar anteriormente mencionado e estão expressando Mesp-2. O mecanismo exato que inicia o relógio ainda não está completamente definido, mas muitas moléculas nas vias de interação de Notch, Wnt e FGF são conhecidas por serem sintetizadas em intervalos periódicos regulares e ficam localizadas em locais críticos no somito em formação. No pintinho, em que um novo somito é formado a cada 90 minutos, *lunatic fringe* se tornam concentrados na borda anterior futura do somito, e *c-hairy* (um homólogo de um gene de segmentação em *Drosophila*) torna-se concentrado ao longo da borda posterior futura (Fig. 6.9B).

Ao nível do comportamento celular, as células na borda anterior do somito em formação expressam o receptor para ephrin, o **Eph A**. Como as células na margem posterior do somito anteriormente formado expressam o ligante da efrina, o **ephrin B**, as células dos dois somitos adjacentes são impedidas de se misturar (como é o caso com rombômeros adjacentes ao encéfalo posterior em desenvolvimento) e uma fissura se

forma entre dois somitos. Finalmente, a ação de **Wnt-6** a partir do ectoderme sobrejacente estimula a expressão do fator de transcrição **paraxis** no somito recém-formado. Isto, juntamente com a regulação negativa de *Snail*, resulta na transformação das células mesenquimais da parte anterior do somito, e, mais tarde, de todas as células mesenquimais, para um tipo de célula epitelial (**Fig. 6.10A**). Enquanto nos primeiros estágios de sua formação um somito também sofre uma subdivisão interna nas metades anterior e posterior. As diferenças nas propriedades celulares derivadas desta subdivisão são de grande importância na formação das vértebras e na orientação da migração das células da crista neural e axônios em crescimento.

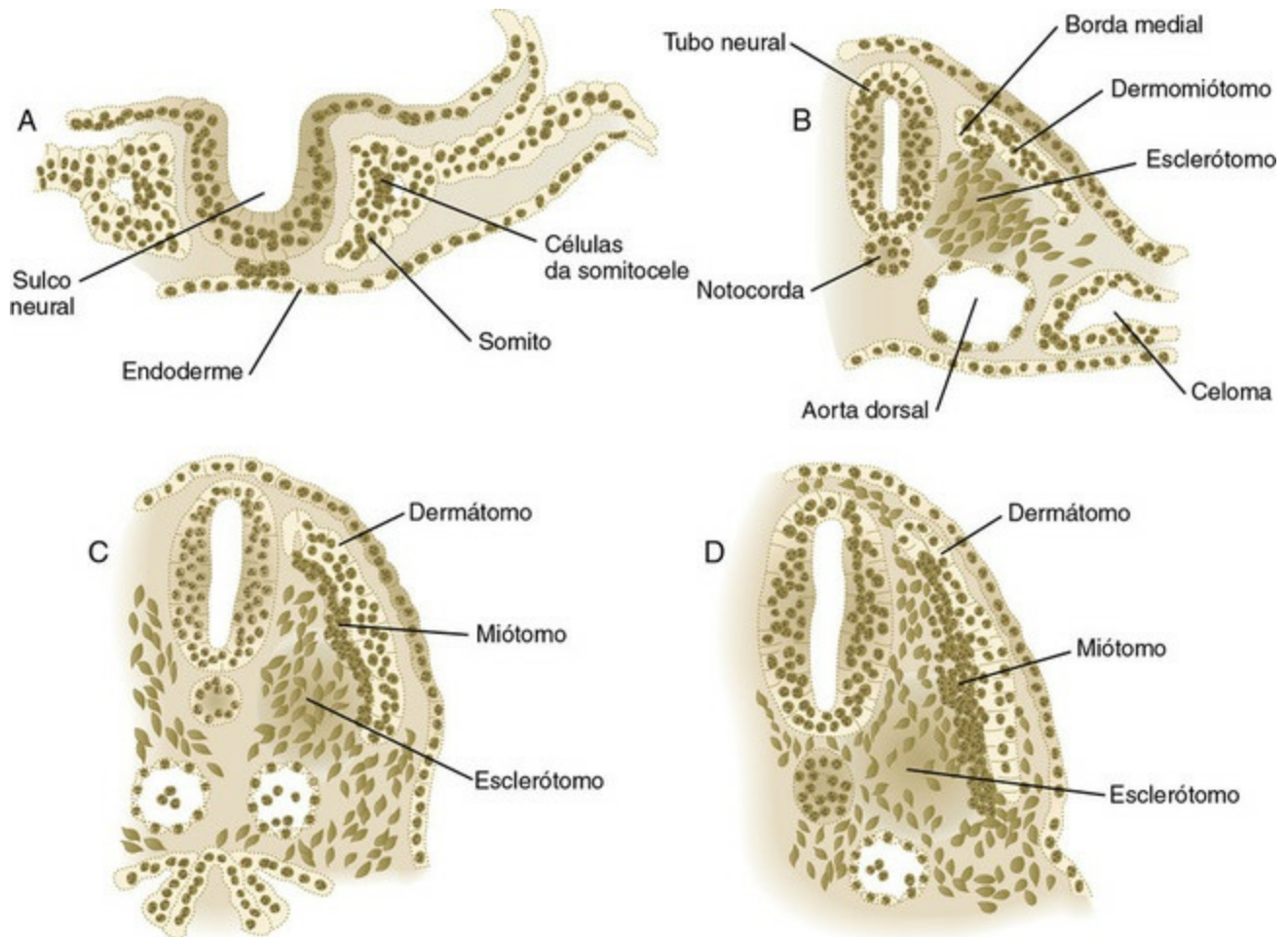


FIG. 6.10 Estágios na história de vida de um somito em um embrião humano.

A, fase epitelial do somito no estágio de tubo pré-neural. **B**, a transformação epiteliomesenquimal da porção ventromedial no esclerótomo. **C**, aparência de um miótomo separado do dermomiótomo original. **D**, fase inicial da quebra do dermátomo epitelial em fibroblastos dérmicos.

O desenvolvimento contínuo do somito envolve a transformação completa dos blocos segmentados de células mesenquimais em uma esfera de células epiteliais através da ação contínua do *paraxis* (**Fig. 6.10A**). As células do somito epitelial estão dispostas de modo que as suas superfícies apicais rodeiam um pequeno lúmen central, a **somitocle** (que contém um núcleo de poucas células), e as suas superfícies exteriores basais estão rodeadas por uma lâmina basal (contendo laminina, fibronectina e outros componentes da matriz extracelular).

Pouco depois da formação dos somitos epiteliais, as células da sua parede ventromedial são sujeitas a um estímulo indutor, sob a forma de moléculas de sinalização *sonic hedgehog* e *noggin*, provenientes do notocorda e da parede ventral do tubo neural. A resposta é a expressão de Pax-1 e Pax-9 na metade ventral do somito, que é agora chamado o **esclerótomo** (Figura 6.11). Isto leva a uma explosão de mitose, à perda de moléculas de adesão intercelular (**N-caderina**), à dissolução da lâmina basal nesta região e à transformação das células epiteliais nesta região, de volta para uma morfologia mesenquimal (estas células são chamadas de **mesênquima secundário**). Estas células mesenquimais secundárias migram ou são, de outra forma, deslocadas medialmente da parte restante do somito (Fig. 6.10B) e começam a produzir **proteoglicanas sulfato de condroitina** e outras moléculas características da matriz cartilaginosa à medida que elas se agregam em torno do notocorda.

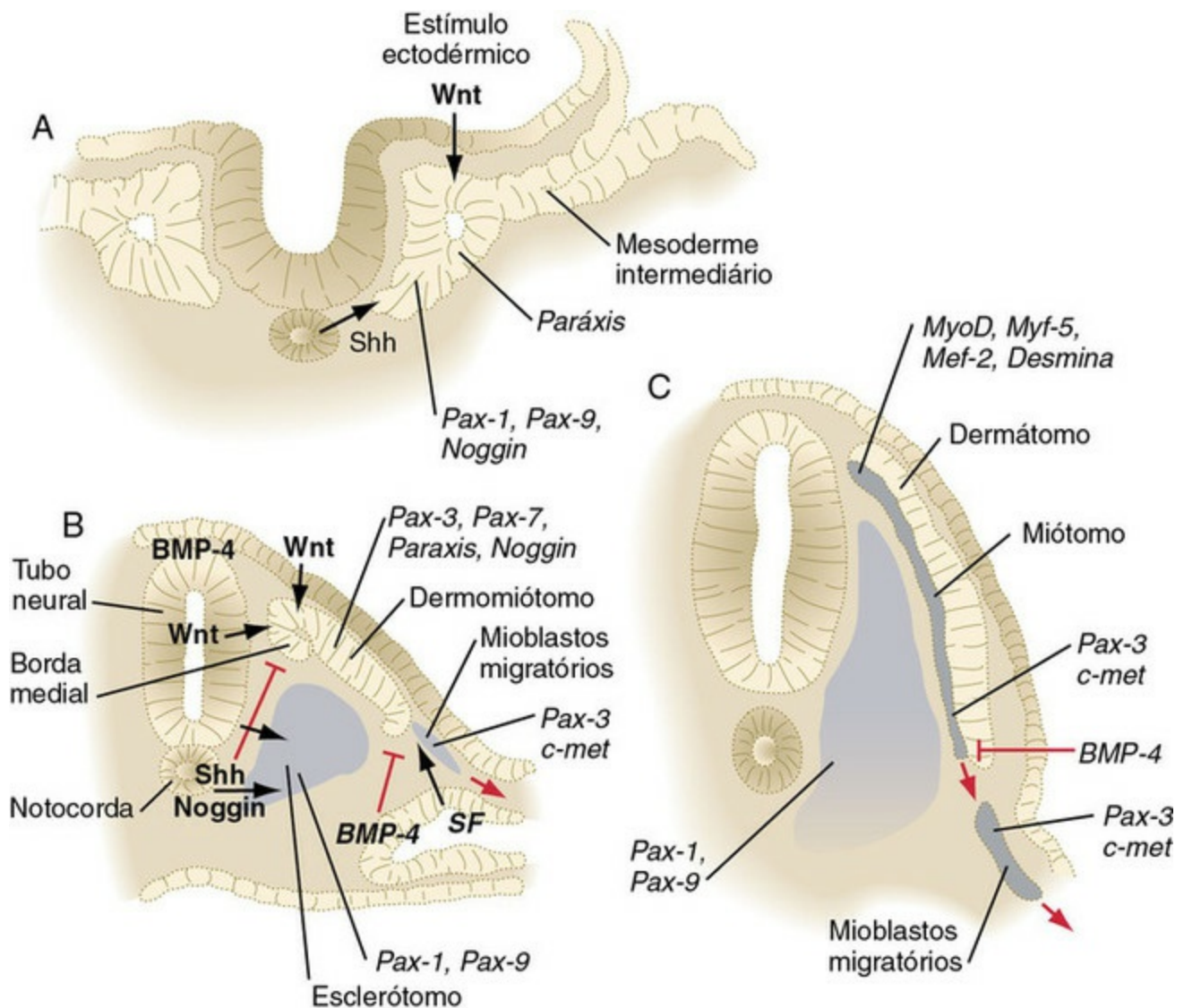


FIG. 6.11 Eventos moleculares envolvidos na diferenciação dos somitos.

Moléculas de sinalização são representadas por setas pretas. Sinais inibitórios são representados por linhas vermelhas. Os genes expressos em tecidos responsivos estão indicados em *itálico*. BMP, proteína morfogenética óssea; SF, fator de dispersão; Shh, *sonic hedgehog*. (Adaptado de Brand-Saberi

B and others: *Int J Dev Biol* 40:411-420, 1996.)

Sob a influência dos produtos secretados de genes Wnt produzidos pelo tubo neural dorsal e o ectoderme superficial, a metade dorsal do epitélio do somito se transforma em **dermomiótomo** (Fig. 6.10B) e expressam os seus próprios genes característicos (Pax-3, Pax-7, paraxis). As células mesenquimais provenientes das bordas dorsomedial e ventrolateral do dermomiótomo formam uma camada separada, o **miótomo**, abaixo do epitélio somítico restante, que agora é chamado de **dermátomo** (Fig. 6.10C). Como os seus nomes sugerem, as células do miótomo produzem os músculos, e as células do dermátomo contribuem para a derme.

Organização do Somito e o Plano Corporal Segmentar Básico

Os destinos de células nos somitos formados mais recentemente não são fixados; se tal somito é girado 180 graus no sentido dorsoventral, as células respondem ao seu novo ambiente e formam derivados perfeitamente orientados. No momento em que outros três novos somitos são formados atrás de um somito, no entanto, as suas células recebem estímulo ambiental suficiente para que o seu curso de desenvolvimento seja estabelecido no local. Mesmo dentro do somito epitelial inicial (Fig. 6.10A), as estruturas que se formam a partir das células dos principais setores epiteliais do somito e a partir das células mesenquimais da somitocela no centro do somito podem ser mapeadas.

A quebra da parte ventral do somito epitelial em mesênquima, sob a influência do *sonic hedgehog* e *noggin* proveniente do notocorda, conduz à formação do esclerótomo inicial. Conforme o esclerótomo se desenvolve, pode ser subdividido em diversos compartimentos, cada um deles dá origem a derivados específicos (Quadro 6.1 e Fig. 6.12). Células oriundas de diversos compartimentos somíticos ventral, central e dorsal se unem para formar uma vértebra (Quadro 6.1), enquanto as células dos compartimentos central e laterais formam as costelas. No fim do desenvolvimento dos esclerótomos, as células a partir da sua borda medial (**meningótomo**) rodeiam a medula espinal em desenvolvimento para formar as meninges e sua vascularização. As células da somitocela (**artrótomo**) juntam-se a algumas células ventrais para formar os discos intervertebrais e as superfícies da articulação vertebral.

Quadro 6.1 Compartimentos dos somitos e seus derivados

Esclerótomo

Ventral: corpos vertebrais e seus discos intervertebrais

Lateral: costelas distais, alguns tendões

Dorsal: parte dorsal do arco neural, processo espinhoso

Central: pedículos e partes ventrais dos arcos neurais, costelas proximais, ou processos transversos das vértebras

Medial (meningótomo): meninges e vasos sanguíneos das meninges

Artrótomo

Discos intervertebrais, superfícies articulares vertebrais e costelas proximais

Dermátomo

Derme, lâmina da escápula

Miótomo

Dorsomedial: músculos das costas intrínsecos (epaxial)

Ventrolateral: músculos dos membros ou músculos da parede ventrolateral do corpo (hipoaxial)

Neurótomo

Células endoneurais e perineural

Sindetomo

Tendões da musculatura epaxial

Adaptado de Christ B, Huang R, Scaal M: *Dev Dyn* 236:2383, 2007.

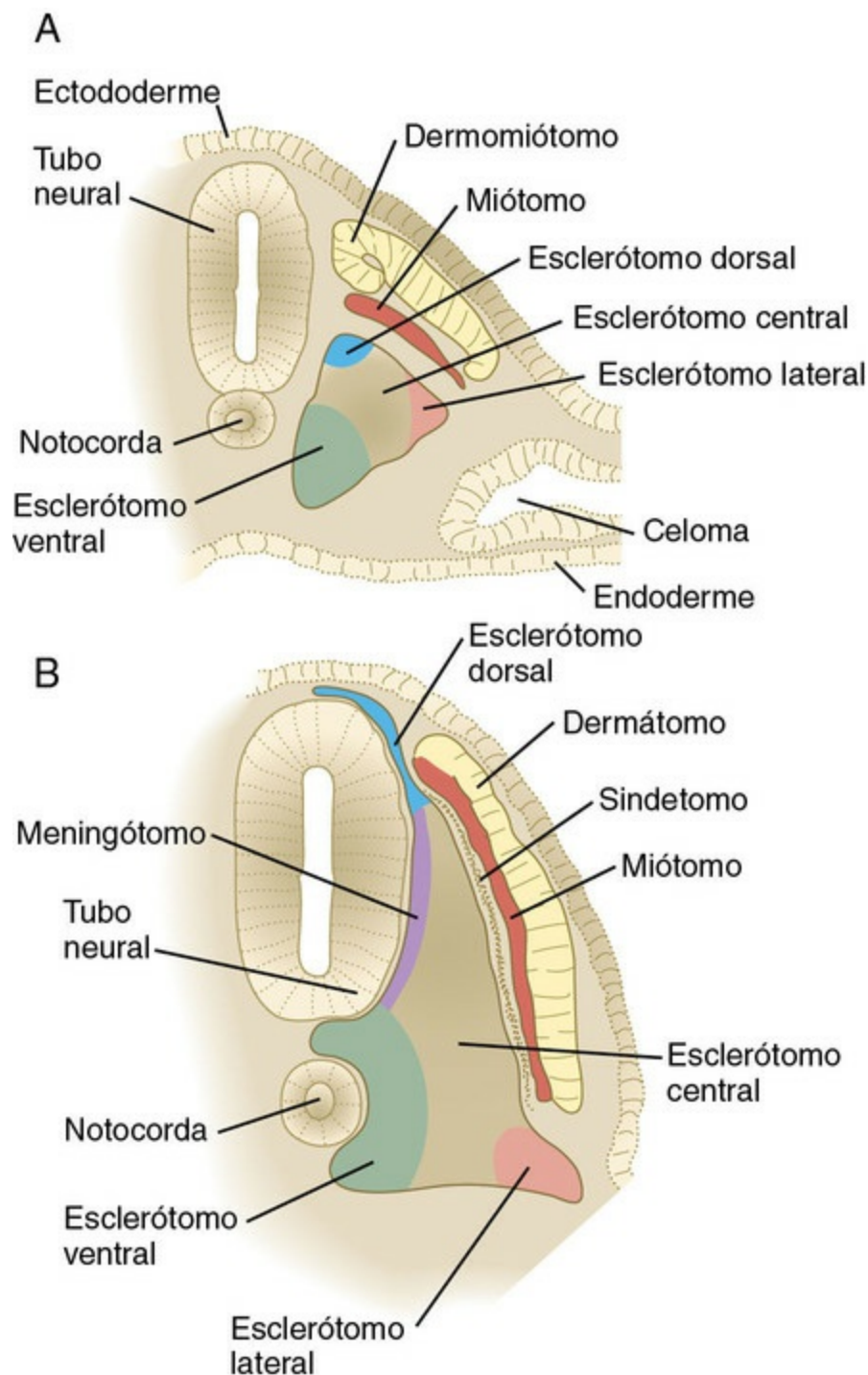


FIG. 6.12 Organização de somitos nas fases de desenvolvimento inicial (A) e final (B). (Baseado em Christ B, Huang R, Scaal M: *Anat Embryol* 208:333-350, 2004)

Após a formação mediada pelo Wnt do dermomiótomo, as células em seu setor dorsomedial encontram-se expostas a um equilíbrio da sinalização do *sonic hedgehog* do notocorda e sinalização Wnt do tubo neural dorsal e o ectoderme superficial adjacente, equilíbrio este que leva as células a se tornarem comprometidas com a linhagem miogênica. As condições para a miogênese aqui são definidas pela inibição da proteína morfogenética óssea-4 (BMP-4) produzida ectodermicamente (que por si só inibe a miogênese) pelo noggin. Essas células, então, param de produzir Pax-3 e Pax-7 e começam a expressar moléculas de regulação miogênica, como MyoD e Myf-5 (p. 184). Por fim, essas células formam a musculatura intrínseca dorsal (epaxial).

Enquanto isso, sob a influência da BMP-4, produzida pela placa de mesoderme lateral, a expressão dos fatores miogênicos no dermomiótomo ventrolateral é suprimida, e estas células continuam a expressar **Pax-3**. Elas também produzem uma molécula receptora, **c-met**. O **fator de dispersão** (também chamado **fator de crescimento hepático**), um fator de crescimento secretado na região dos brotos dos membros, liga-se ao receptor de c-met das células do dermomiótomo lateral. Isto estimula estas células (30 a 100 células por somito) a migrarem para fora do somito e dentro do broto do membro mesmo antes da formação dos miotomas. Durante a migração, eles continuam a expressar o seu marcador dermomiotal, Pax-3, e a molécula de adesão celular, N-caderina.

Nas bordas anteriores e posteriores do somito, sinais de FGF a partir dos miótomos desenvolvidos induzem uma camada de células ao longo da borda lateral do esclerótomo para produzir **scleraxis**, um fator de transcrição encontrado em tendões. Estas células formam uma camada discreta, chamada **sindetomo**, e representam os precursores dos tendões que ligam os músculos epaxial às suas origens e às inserções ósseas. Pesquisa com marcadores celulares revelou que quase todos os componentes dos somitos são capazes de dar origem a vasos sanguíneos que alimentam as diferentes estruturas derivadas do mesoderme somítico. O **Quadro 6.2** lista os tipos de células maduras que são derivadas de somitos.

Quadro 6.2 Tipos de células maduras derivadas de somitos

- Adipócitos
- Condrócitos
- Osteócitos
- Células endoteliais
 - artérias
 - veias
 - capilares
 - linfáticos
- Pericitos
- Fibrócitos
 - tecidos conjuntivos
 - dérmico

tendões e ligamentos

Células musculares

esqueléticas

lisas

Sistema nervoso

células aracnoides

células epineurais

células perineurais

células endoneurais

Fibrócitos da dura-máter

Adaptado de Christ B, Huang R, Scaal M: *Dev Dyn* 236:2383, 2007

Dentro de um único somito, as células do esclerótomo posterior se multiplicam a uma taxa maior do que aquelas da parte anterior, e o resultado é a densidade celular mais elevada no esclerótomo posterior ([Fig. 6.13B](#)). Propriedades dessas células e a sua matriz extracelular ([p. 255](#)) não permitem a passagem nem das fibras nervosas em crescimento nem das células da crista neural, que, ao contrário, passam através do esclerótomo anterior. Devido às estruturas neurais em crescimento que ou passam através ou são derivadas do esclerótomo anterior, este tem sido algumas vezes chamado de **neurótomo**.

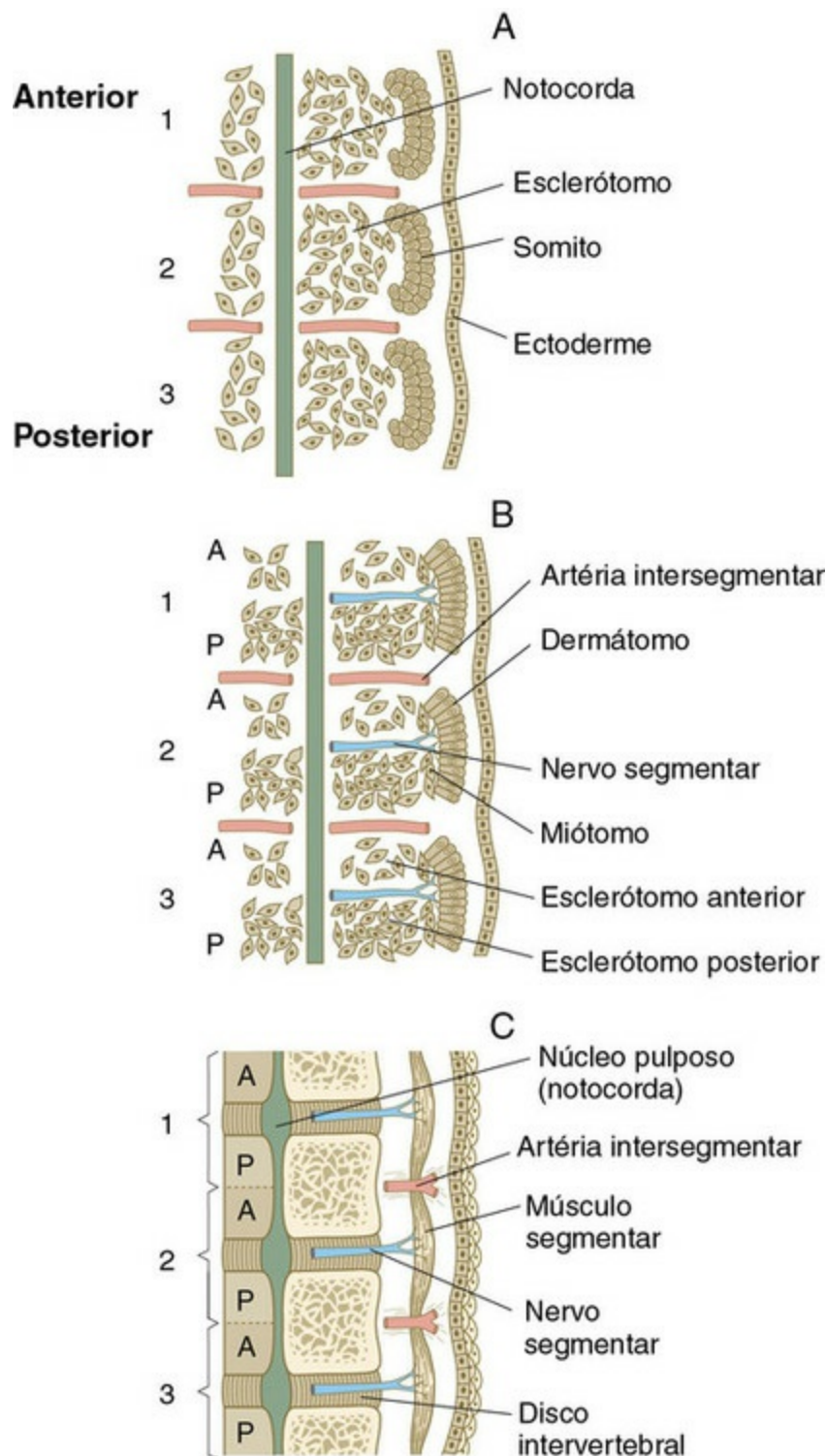


FIG. 6.13 **A**, movimento inicial do esclerótomo aparentemente homogêneo a partir do somito. **B**, Separação das porções esclerotomais dos somitos em metades anterior (A) e posterior (P), e a coalescência da porção posterior de um somito com a porção anterior de outro caudal a ele para formar o corpo de uma vértebra. **C**, Com este rearranjo, os músculos segmentares (derivadas de miótomos) estendem-se através das articulações intervertebrais e são abastecidos por nervos espinhais que crescem para fora entre as metades anterior e posterior dos somitos.

À medida que as células do esclerótomo se dispersam ao redor do notocorda, células da metade anterior de um somito agregam-se com células da metade posterior do somito mais cranial. Por fim, este agregado forma uma única vértebra. Tal arranjo, que depende da interação com o tubo neural, coloca os ossos vertebrais fora de fase com os músculos segmentares do tronco derivados do miótomo (Fig. 6.13C). Esta estrutura permite que a contração dos músculos segmentares mova a coluna vertebral lateralmente. A relação

entre a metade anterior de um somito e a metade posterior adjacente do seu somito vizinho lembra os parassegmentos da *Drosophila* (disposição similar das subdivisões dos segmentos em duas partes), mas se eles são funcionalmente semelhantes em termos de controle genético é indeterminado.

Mesoderme Intermediário

A ligação do mesoderme paraxial e a placa de mesoderme lateral no embrião inicial é um pequeno cordão de células chamado de **mesoderme intermediário**, que corre ao longo de todo o comprimento do tronco (Fig. 6.7C). O modo como o mesoderme intermediário se forma permanece obscuro. Ele parece surgir como uma resposta do mesoderme inicial ao BMP, secretada pelo ectoderme lateral, e activina e de outros sinais que emanam do mesoderme paraxial. A resposta a estes sinais é a expressão do **Pax-2**, dentro do que se torna o mesoderme intermediário. A extensão caudal e cranial do mesoderme intermediário é definida pela expressão de membros do parálogo Hox-4 cranialmente e Hox-11 caudalmente. Em experimentos envolvendo uma mudança cranial da expressão de Hox-4, a borda cranial do mesoderme intermediário é correspondentemente deslocada para a cabeça. O mesoderme intermediário é o precursor do sistema urogenital. Os primeiros sinais de diferenciação do mesoderme intermediário estão nas regiões mais cranianas, em que os vestígios da primeira forma de rim, o **pronefros**, aparecem brevemente. Na região lateral do mesoderme intermediário, um **duto pronéfrico** longitudinal aparece em cada lado do embrião. O duto pronéfrico é importante na organização do desenvolvimento de grande parte do sistema urogenital adulto, que é constituído em sua maioria por células das porções caudais do mesoderme intermediário (Capítulo 16).

Mesoderme Lateral

Logo após a gastrulação, o ectoderme que recobre a placa de mesoderme lateral produz BMP-4. Logo em seguida, a própria placa de mesoderme lateral começa a produzir BMP-4. Estudos experimentais têm demonstrado que esta molécula tem a capacidade de causar mesoderme, seja paraxial ou a placa lateral, para assumir as propriedades moleculares e celulares do mesoderme lateral. Se o mesoderme inicial desenvolve as propriedades do mesoderme paraxial ou da placa lateral parece depender de um equilíbrio entre influências medializadoras provenientes das estruturas axiais (tubo neural e notocorda) e influências lateralizadoras inicialmente produzidas pelo ectoderme lateral.

O **mesoderme da placa lateral** logo se divide em duas camadas, como resultado da formação e coalescência de espaços celômicos (cavidades do corpo) no seu interior (Fig. 6.7B e C). A camada dorsal, que está intimamente relacionada com o ectoderme, é chamada de **mesoderme somático**, e a combinação do mesoderme somático e ectoderme é chamada de **somatopleura** (Fig. 6.7D). A camada ventral, chamada de **mesoderme esplâncnico**, está intimamente relacionada com o endoderme e é especificada pelo fator

de transcrição **Foxf-1**. O endoderme e mesoderme esplâncnico combinados são chamados de **esplancnopleura**. As camadas intraembrionária somáticas e esplâncnicas do mesoderme são contínuas com as camadas de mesoderme extraembrionário que revestem os sacos amniótico e vitelino.

Enquanto as camadas do mesoderme somático e esplâncnico estão tomando forma, todo o corpo do embrião é submetido a um processo de dobramento lateral, que transforma de forma eficaz a sua forma de três camadas germinativas planas para um cilindro, com um tubo de endoderme (intestino) no centro, uma cobertura tubular exterior de ectoderme (epiderme) e uma camada intermédia de mesoderme. Esta transformação ocorre antes do aparecimento dos membros.

Formação do Celoma

À medida que o embrião é submetido a dobramento lateral, as pequenas vesículas celômicas que se formaram dentro do mesoderme lateral aglutinam na cavidade celômica (Fig. 6.7). Inicialmente, o **celoma intraembrionário** é contínuo com o **celoma extraembrionário**, mas quando o dobramento é concluído em um determinado segmento do embrião, os dois espaços celômicos são separados. A última região do embrião a se submeter ao dobramento lateral completo é a área ocupada pelo saco vitelino. Nesta área, pequenos canais que ligam os celomas intraembrionários e extraembrionários persistem até a parede do corpo ventral ser completamente selada.

No embrião cilíndrico, o mesoderme somático constitui as paredes laterais e ventral do corpo, e o mesoderme esplâncnico forma o mesentério e a parede do tubo digestivo. O mesoderme somático da placa lateral também forma o mesênquima dos brotos dos membros, que começam a aparecer no final da quarta semana de gestação (Fig. 10.1).

Mesoderme Extraembrionário e o Pedúnculo do Corpo

As finas camadas de mesoderme extraembrionário que foram o revestimento interno ectodérmico do saco amniótico e o revestimento interno endodérmico do saco vitelino são contínuas com os mesodermes intraembrionários somático e esplâncnico (Fig. 6.7A e B). A extremidade posterior do embrião está ligada com os tecidos trofoblásticos (futura placenta) pelo **pedúnculo do corpo** mesodérmico (Fig. 7.1). À medida que o embrião cresce e um sistema circulatório torna-se funcional, os vasos sanguíneos do embrião crescem através do pedúnculo do corpo para suprir a placenta, e o próprio pedúnculo do corpo torna-se mais definido como o **cordão umbilical**. O mesoderme extraembrionário que reveste a superfície interior do citotrofoblasto finalmente torna-se o componente mesenquimal da placenta.

Estágios Iniciais da Formação do Sistema Circulatório

À medida que o embrião cresce durante a terceira semana, ele atinge um tamanho que não permite a difusão simples de distribuição de oxigênio e nutrientes para todas as suas

células ou remover eficientemente produtos residuais. O desenvolvimento inicial do coração e sistema circulatório é uma adaptação embrionária que torna possível o rápido crescimento do embrião, fornecendo um meio eficiente para a distribuição de nutrientes. O sistema circulatório enfrenta a difícil tarefa de ter de crescer e tornar-se continuamente remodelado para manter o ritmo com o crescimento geral do embrião, permanecendo totalmente funcional em suprir as necessidades das células do embrião.

Coração e os Grandes Vasos

O início do desenvolvimento do sistema circulatório consiste na migração das células formadoras do coração que surgem no epiblasto através da linha primitiva de uma ordem bem-definida anteroposterior. De acordo com um modelo geralmente aceito do desenvolvimento do coração, as células que passam através da linha próxima ao nó primitivo formam o sistema do fluxo de saída, as células que passam através do meio da linha formam os ventrículos e as células que formam os átrios inserem-se na linha mais posteriormente ([Fig. 6.14A](#)). Depois de deixarem a linha primitiva, as células pré-cardíacas, que estão associadas às células do endoderme, como mesoderme esplâncnico, tornam-se dispostas na mesma ordem anteroposterior de uma região em forma de U da **mesoderme cardiogênico**, chamado de **crescente cardíaca** ([Fig. 6.14B](#)). Após uma influência indutiva (envolvendo membros das famílias BMP e FGF) pelo endoderme (provavelmente o endoderme visceral anterior, que também serve como organizador da cabeça em mamíferos), as células nesta área estão comprometidas com o caminho de formação do coração. Em resposta, essas células expressam genes para vários conjuntos de fatores de transcrição (*Nkx 2-5*, *MEF-2* e *Gata-4*) que são importantes para o desenvolvimento inicial do coração. A partir do mesoderme cardiogênico, o coração e os grandes vasos se formam de tubos bilateralmente pareados que se fundem na linha média abaixo do intestino anterior para produzir um único tubo ([Fig. 6.15](#); [Fig. 6.14C](#)).

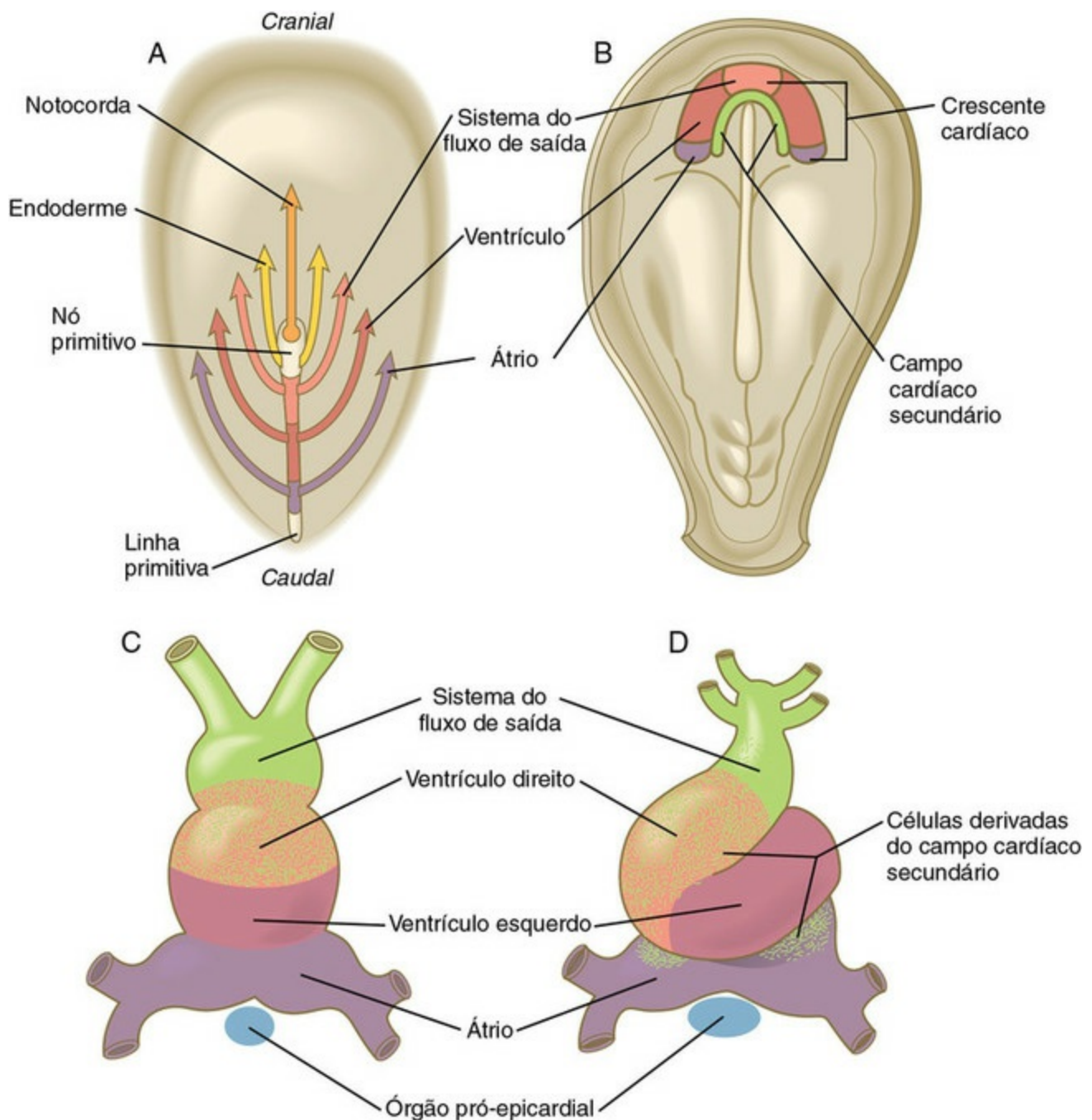


FIG. 6.14 Estágios iniciais de formação do coração.

A, Movimentos topograficamente precisos de células cardiogênicas através da linha primitiva. **B**, Distribuição das células cardiogênicas em formato de ferradura após a sua migração através da linha primitiva. Nesta fase, a área cardiogênica é anterior à parte mais rostral da placa neural. **C**, O coração tubular reto. **D**, Vista ventral do coração em formato de S.

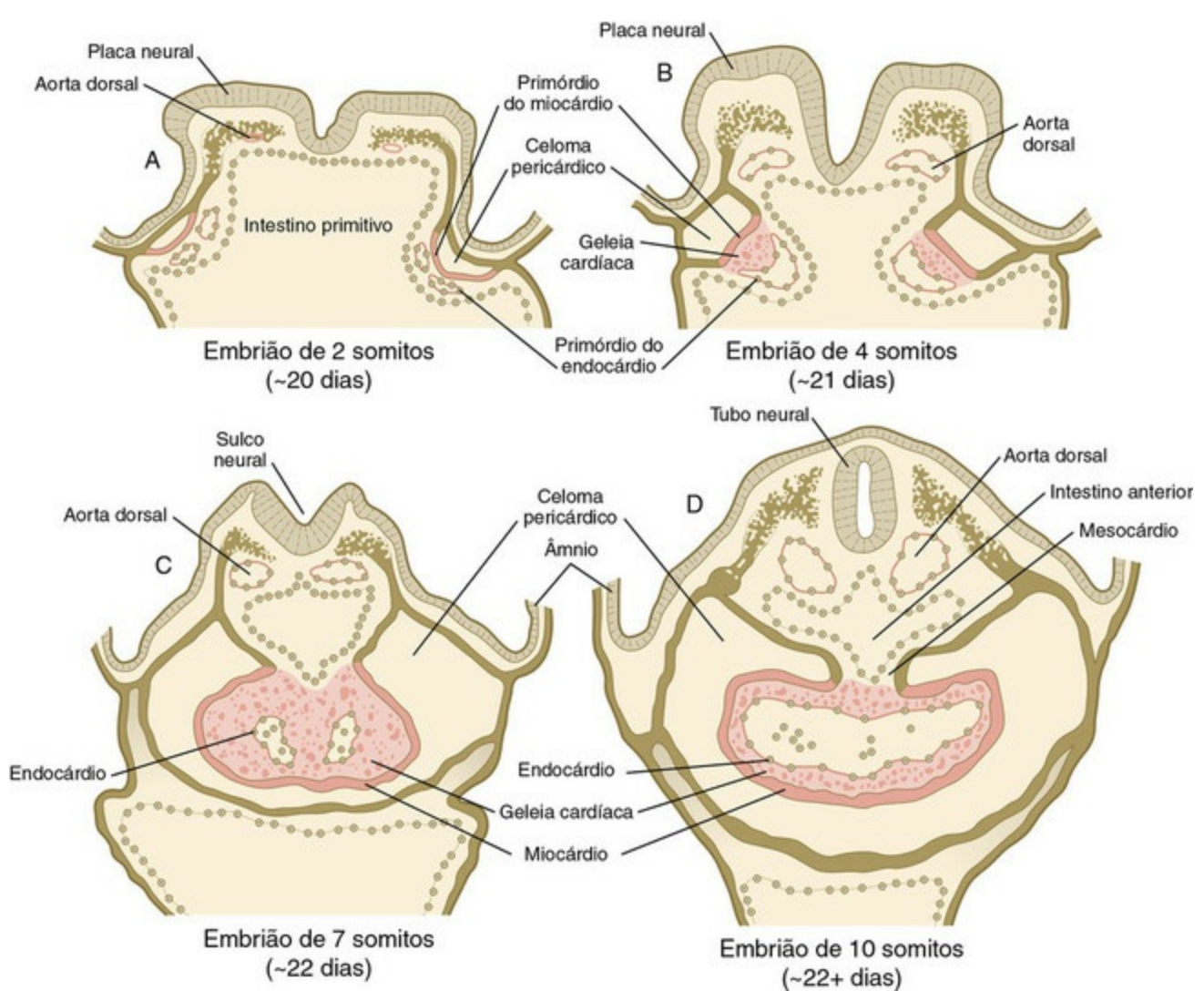


FIG. 6.15 Secções transversais através do nível do coração em desenvolvimento de 20 a 22 dias. **A**, Embrião de dois somitos. **B**, Embrião de quatro somitos. **C**, Embrião de sete somitos. **D**, Embrião de dez somitos.

Um **campo cardíaco secundário (anterior)** tem sido descrito em embriões de galinha e de camundongos. Localizado no mesoderme esplâncnico no lado posteromedial do crescente cardíaco (Fig. 6.14B), as células da parte anterior do segundo campo cardíaco formam a maior parte do sistema de fluxo de saída e o ventrículo direito, e aquelas oriundas da parte posterior deste campo contribuem para a formação dos átrios (Fig. 6.14D). Em contraste, as células derivadas do crescente cardíaco formam o ventrículo esquerdo e a maior parte dos átrios e faz uma contribuição menor ao sistema de fluxo de saída e ventrículo direito.

Em embriões humanos, o mesoderme precardíaco mais inicial reconhecível é uma zona em forma de crescente de mesoderme engrossado, rostral ao disco embrionário do embrião na gastrulação, no início da terceira semana (Fig. 6.14B). Enquanto o mesoderme começa a se dividir em camadas esplâncnicas e somáticas, uma **placa cardiogênica** é reconhecida no mesoderme esplâncnico rostral à membrana orofaríngea (Fig. 6.16A). Nesta área, o espaço entre as duas camadas de mesoderme é o precursor da **cavidade pericárdica**. A principal camada de mesoderme esplâncnico na região pré-cardíaca se espessa para se tornar o **primórdio do miocárdio**. Entre esta estrutura e o endoderme do intestino primitivo, vesículas mesodérmicas isoladas aparecem, as quais logo se fundem

para formar o **endocárdio tubular primordial** (Fig. 6.15A e B). Os primórdios do endocárdio, posteriormente, fundem-se e tornam-se o revestimento interno do coração.

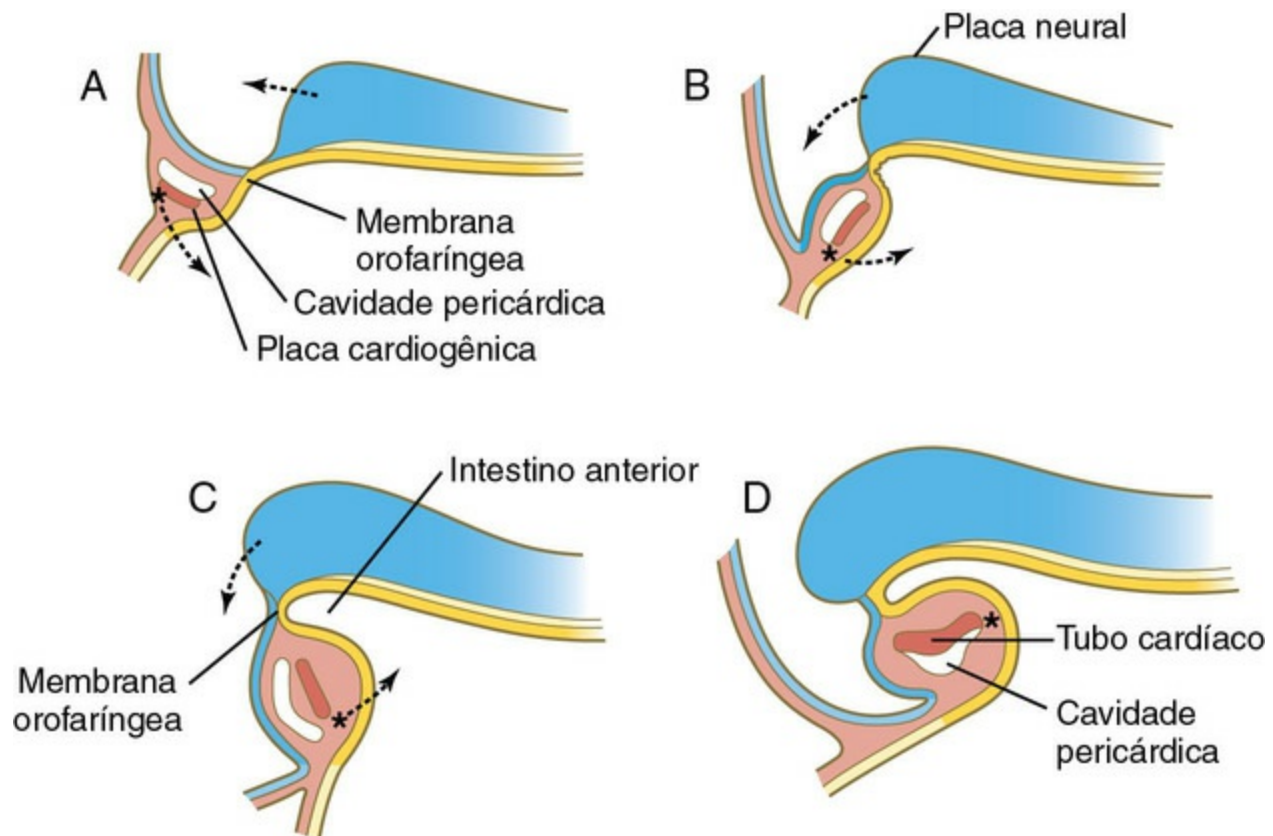


FIG. 6.16 Secções sagitais através das extremidades craniais de embriões com 18 a 22 dias de idade, mostrando a rotação de aproximadamente 180 graus do coração tubular primitivo e do pericárdio com a expansão da extremidade cranial do embrião.

Enquanto a cabeça do embrião toma forma pelas dobras lateral e ventral, os primórdios cardíacos bilaterais se unem na linha média ventral ao intestino e se fundem para formar um único coração tubular primitivo. Esta estrutura é constituída de um **revestimento endocárdico** interno envolvido por uma camada frouxa de matriz extracelular especializada, que historicamente tem sido chamada de **geleia cardíaca** (Fig. 6.15C). Por fora da geleia cardíaca está o **miocárdio**, que, em última instância, constitui a parte muscular do coração. O revestimento externo do coração, chamado de **epicárdio**, e fibroblastos dentro dos músculos cardíacos são derivados do **primórdio proepicardial**, o qual está localizado perto do mesocárdio dorsal (Figs. 6.14C e D e 6.18). As células que migram do proepicardio cobrem a superfície do coração tubular. Todo o coração tubular está localizado no espaço conhecido como **celoma pericárdico**. Pouco depois do coração tubular único ser formado, ele começa a formar uma alça em forma de “S” característica que precede a organização eventual para a configuração do coração de adulto (Fig. 6.17). (Aspectos celulares e moleculares adicionais da cardiogênese inicial são discutidos no Capítulo 17.)

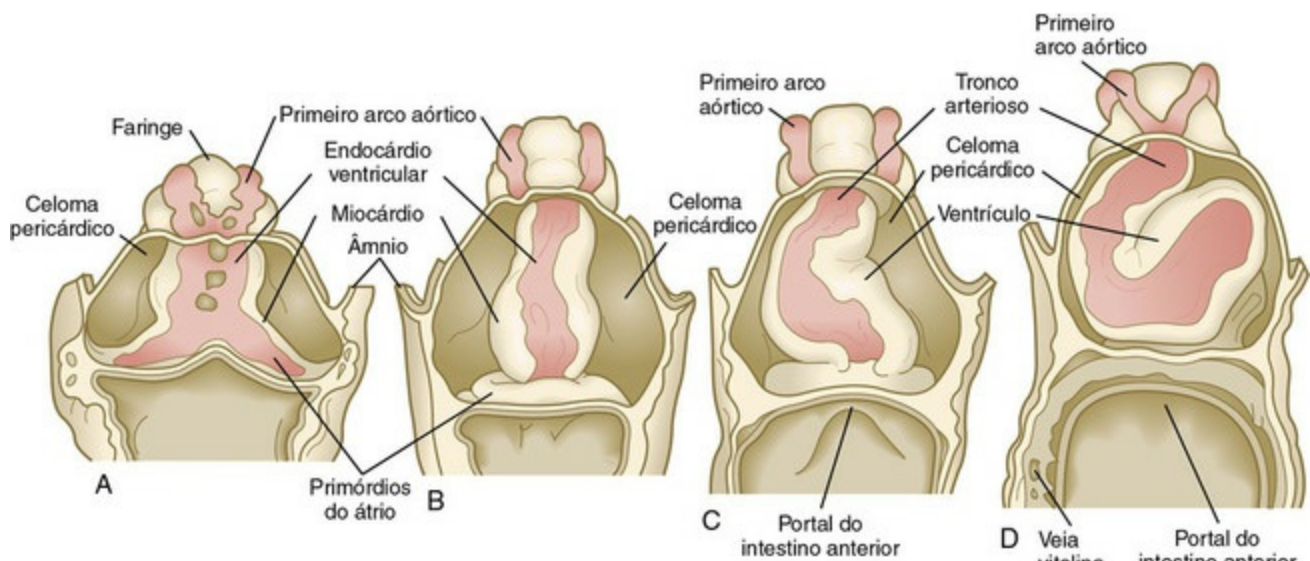


FIG. 6.17 Formação do coração em formato de S a partir de tubos cardíacos fundidos no embrião humano com cerca de 21 a 23 dias.
A, embrião de quatro somitos. **B**, embrião de oito somitos. **C**, embrião de dez a onze somitos. **D**, embrião de doze somitos.

O coração é formado a partir de uma variedade de linhagens celulares. Dentro do mesoderme cardiogênico existem células que expressam N-caderina e células que não o fazem (**Fig. 6.18A**). Dependendo da sua localização dentro do mesoderme cardiogênico, as células N-caderina positivas passam a formar tanto miócitos atriais quanto ventriculares, enquanto as células N-caderina negativas formam o revestimento do endocárdio e, mais tarde, as células dos coxins endocárdicos ([p. 428](#)). As células do sistema de condução cardíaca são derivadas de miócitos cardíacos atriais e ventriculares modificados.

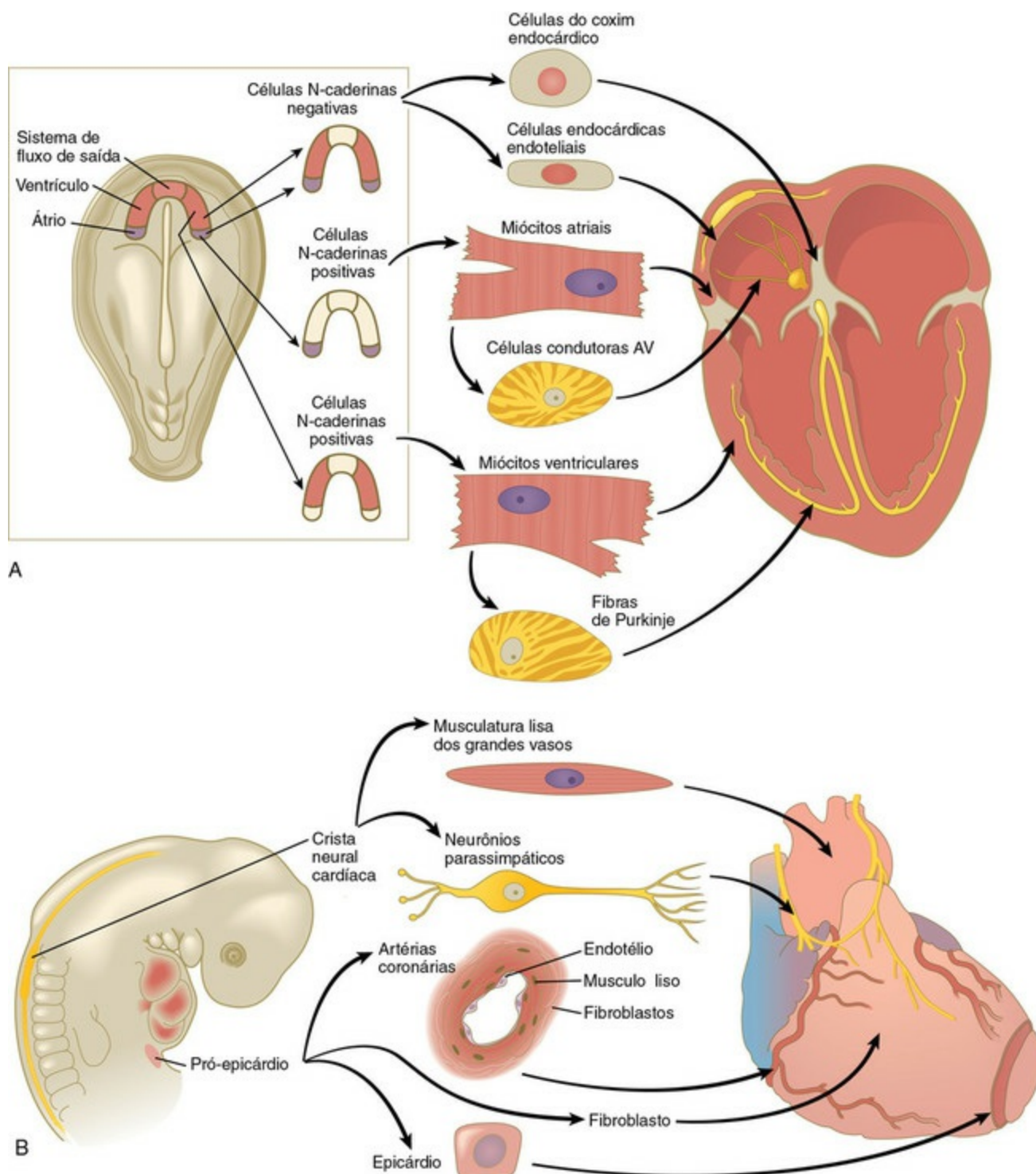


FIG. 6.18 Linhagens de célula no coração em desenvolvimento.

A, Derivados de células mesodérmicas cardiogênicas. **B**, Contribuições celulares da crista cardíaca neural e pró-epicárdio para o coração. AV, atrioventricular. (de Mikawa T. In Harvey RP, Rosenthal N, eds: *Heart development*, San Diego, 1999, Academic Press)

O coração inicial não se forma isoladamente. Na sua extremidade caudal, os tubos endocárdicos não se fundem, mas se estendem em direção à parte posterior do corpo formando o sistema de influxo venoso do coração (Fig. 6.17A). Do mesmo modo, o tubo endotelial que parte do coração na sua extremidade cranial produz arcos vasculares que se laçam em torno da faringe. Células da crista neural migrantes formam grande parte das paredes desses vasos. Aos 21 ou 22 dias após a fertilização, a diferenciação de células do músculo cardíaco no miocárdio é suficientemente avançada para permitir que o coração comece a bater.

Sangue e Vasos Sanguíneos

A formação de vasos sanguíneos e do sangue começa na parede mesodérmica do saco vitelino e na parede do córion fora do embrião propriamente dito. Estimuladas por uma interação indutiva com o endoderme do saco vitelino e possivelmente também com o endoderme visceral, muitas ilhotas sanguíneas pequenas, consistindo em células estaminais chamadas **hemangioblastos**, aparecem no mesoderme esplâncnico extraembrionário do saco vitelino (**Fig. 6.19**). As evidências experimentais sugerem que o sinal indutivo do endoderme do saco vitelino é a molécula de sinalização *hedgehog* **Indiano**. O mesoderme do saco vitelino responde a este sinal através da produção de **BMP-4**, que se retroalimenta. De uma forma ainda não definida, esta interação desencadeia a formação de ilhotas sanguíneas dentro do mesoderme do saco vitelino. Dentro das ilhotas de sangue, as células centrais são células formadoras de sangue (**hemocitoblastos**), enquanto as células mais externas adquirem as características das **células do revestimento endotelial**, que formam as paredes internas dos vasos sanguíneos. À medida que as ilhotas sanguíneas vesiculares na parede do saco vitelino se fundem, formam canais vasculares primitivos que se estendem através do corpo do embrião. As conexões são feitas com os tubos endoteliais associados com o coração tubular e grandes vasos, e o plano primitivo do sistema circulatório começa a tomar forma.

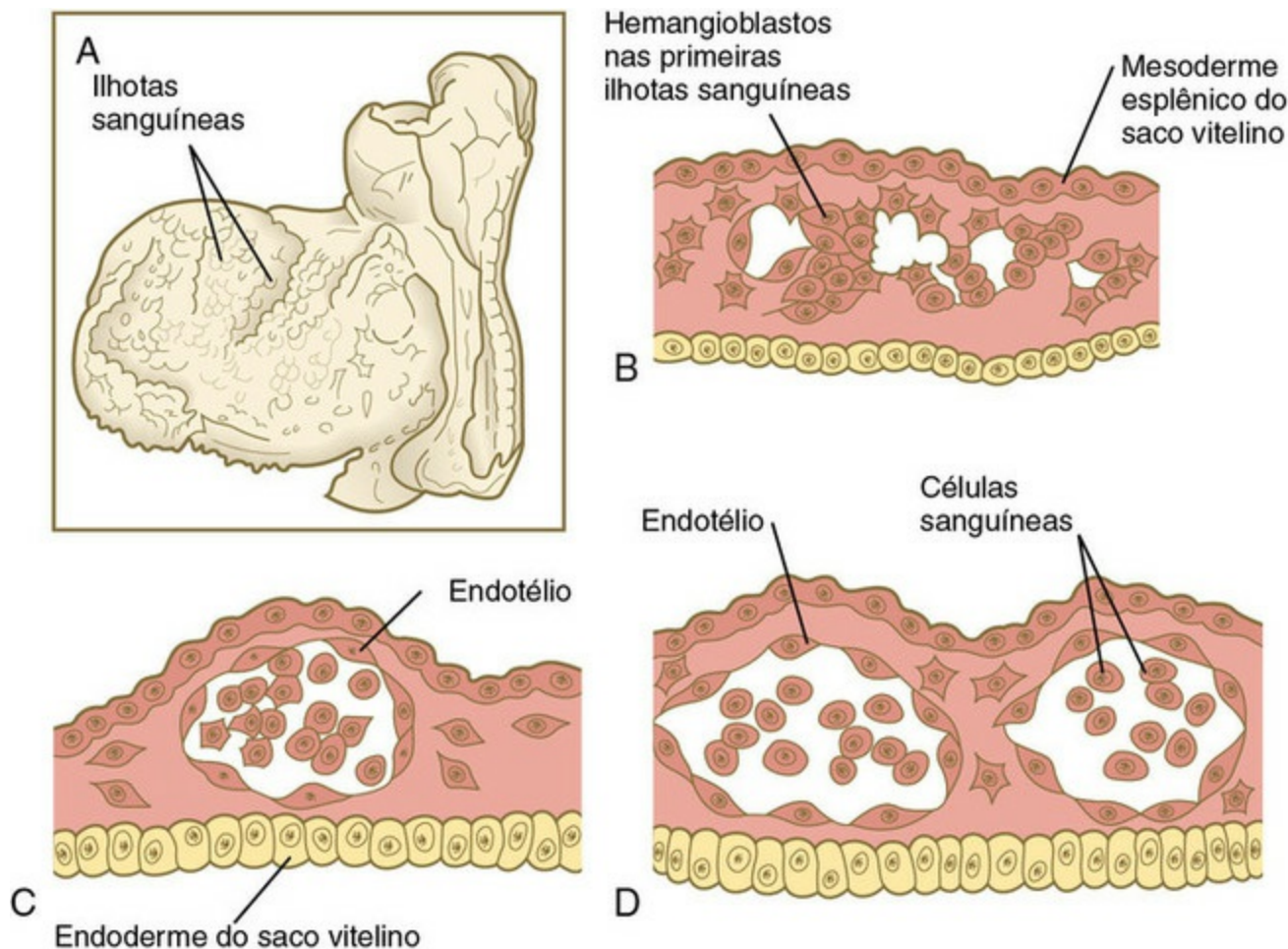


FIG. 6.19 Desenvolvimento das ilhotas sanguíneas no saco vitelino de embriões humanos.

A, Vista macroscópica de um embrião humano de 10 somitos mostrando a localização das ilhotas

sanguíneas no saco vitelino. **B a D**, Estágios sucessivos da formação de ilhotas sanguíneas.
(Redesenhado de Corner G: *Carnegie Contr Embryol* 20:81-102, 1929.)

Desenvolvimento da Camada Germinativa Endodérmica

Começando no momento da gastrulação, o intestino em desenvolvimento torna-se especificado em regiões anteroposterior sucessivamente mais discretas. A formação do endoderme, como uma camada germinativa, depende da sinalização **nodal** durante a gastrulação. No alto ambiente nodal próximo do nó primitivo, as células do endoderme assumem um destino anterior, ao passo que, mais posterior, as células do endoderme recém-formadas, as quais são expostas a níveis mais baixos de nodal e à presença de **FGF-4**, são especificadas para se tornarem estruturas mais posteriores conforme o desenvolvimento procede. O intestino posterior responde expressando o fator de transcrição **Cdx-2**, que promove tanto a identidade do intestino grosso como suprime o programa de diferenciação do intestino primitivo. Dentro do domínio anterior, o intestino expressa **Hex**, **Sox-2** e **Foxa-2**. Estas subdivisões iniciais do intestino preparam o estágio para a mais finamente gradativa partição do intestino pelos genes **Hox** (Fig. 15.2) e a indução seguinte de derivados do intestino, tais como o fígado, pâncreas e pulmões.

O desenvolvimento da camada germinativa endodérmica continua com a transformação do folheto plano endodérmico intraembrionário em um intestino tubular como resultado do dobramento lateral do corpo embrionário e o dobramento ventral das extremidades caudal e cranial do embrião em uma estrutura aproximadamente em formato de C (Fig. 6.20; Fig. 6.7). Uma consequência importante destes processos morfológicos de dobramento é a delimitação nítida do **saco vitelino** a partir do tubo digestivo.

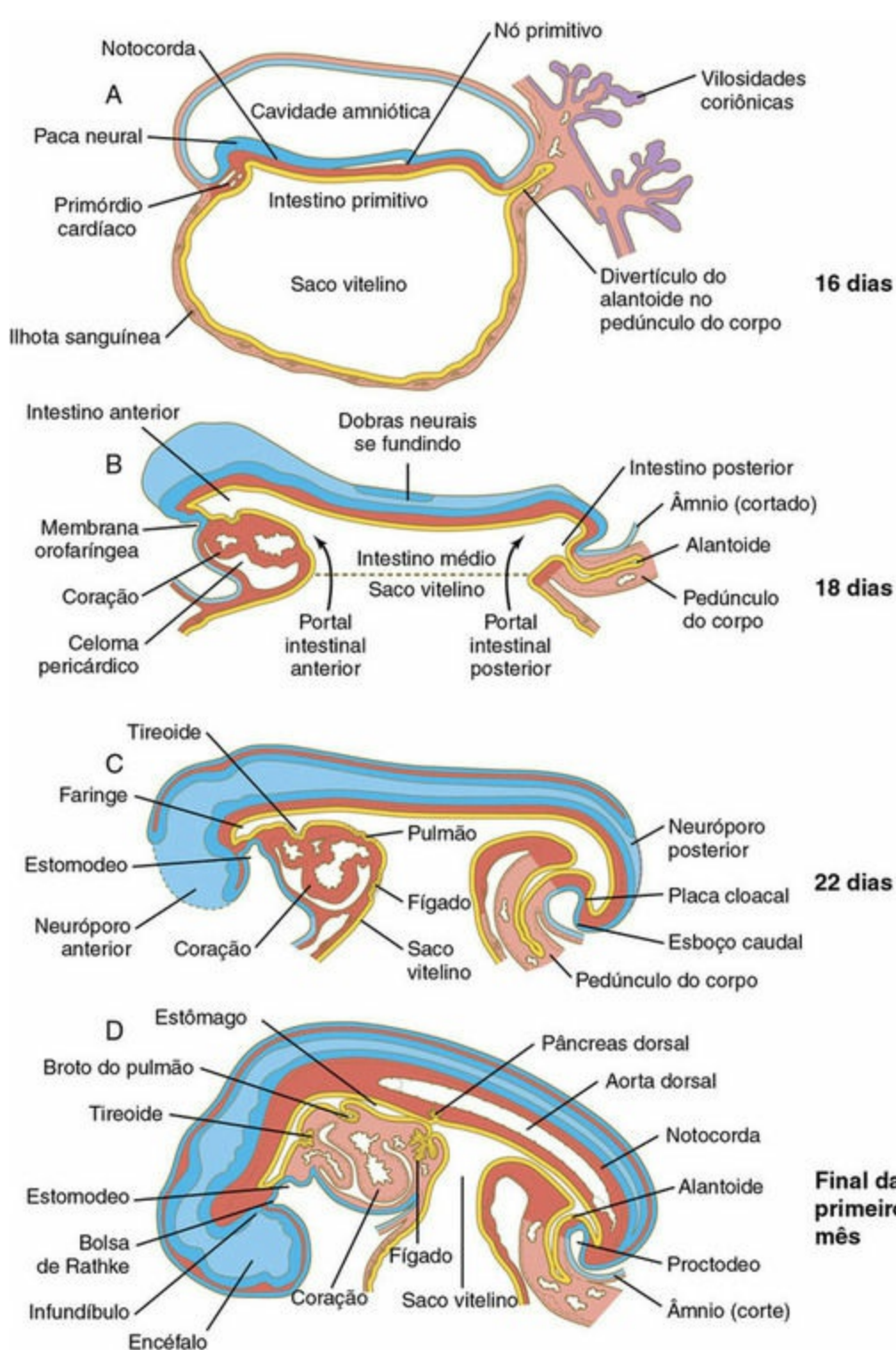


FIG. 6.20 Secções sagitais através de embriões humanos que mostram o rápido estabelecimento do sistema digestório.

A, aos 16 dias. **B**, aos 18 dias. **C**, aos 22 dias. **D**, No final do primeiro mês. (de Patten. De Carlson BM: *Patten's foundations of embryology*, ed 6, New York, 1996, McGraw-Hill.)

Logo no início da terceira semana, quando os três folhetos germinativos embrionários primeiro são posicionados, o endoderme intraembrionário constitui o teto do saco vitelino aproximadamente esférico (Fig. 6.20). A expansão de uma das extremidades da placa neural, particularmente o enorme crescimento da futura região encefálica, resulta na formação da **dobra cefálica** e **dobra caudal** ao longo do plano sagital do embrião. Este processo, juntamente com o concomitante dobramento lateral, resulta na formação dos primórdios dos **intestinos anterior** e **posterior** tubulares. Este processo também começa a delinear o saco vitelino a partir do intestino propriamente dito. A sequência dos passos

na formação do intestino tubular pode ser comparada ao cordão de uma bolsa constringindo a região ventral do embrião, embora o mecanismo real esteja mais relacionado com o crescimento geral do embrião do que uma constrição real. A região do cordão da bolsa imaginária torna-se o **pedúnculo vitelino** (também chamado de **onfalomesentérico** ou **duto vitelino**) com o intestino embrionário acima e o saco vitelino abaixo (Fig. 6.7D e 6.20D). A porção do intestino que ainda se abre para o saco vitelino é chamada de **intestino médio**, e os pontos de transição entre os níveis intestinais abertos e as regiões anterior e posterior tubulares do intestino são chamadas de **portais intestinais anterior e posterior** (Fig. 6.20B).

As bordas do endoderme dos portais do intestino anterior e posterior são também locais de expressão da molécula de sinalização *sonic hedgehog*. No portal do intestino posterior, o aparecimento de *sonic hedgehog* no endoderme é seguido rapidamente pela expressão de uma outra molécula de sinalização, o BMP-4. Isto é seguido pelo aparecimento de um gradiente de expressão do mesoderme de grupos parálogos de 9 a 13 dos genes *Hox* (ver a Fig. 4.5 para uma ilustração de grupos parálogos), com *Hoxa-d9* sendo expressados mais cranialmente e *Hoxa-d13* sendo expressados mais caudalmente, perto da cloaca. Esta distribuição da expressão de genes *Hox* associada à formação do intestino posterior é uma reminiscência daquilo que já foi descrito para a região do encéfalo posterior inicial (p. 96).

Em alguns casos, o desenvolvimento normal do intestino e suas estruturas relacionadas só pode proceder quando a sinalização do *sonic hedgehog* é reprimida. Como discutido mais adiante, na página 355, o botão dorsal do pâncreas (Fig. 6.20D) é induzido pelo notocorda. Uma consequência direta desta indução é a repressão da sinalização do *sonic hedgehog* de dentro do endoderme do intestino na área do pâncreas dorsal. Esta repressão possibilita a expressão dos genes associados com a formação do pâncreas. Mais ou menos ao mesmo nível anteroposterior, mas no lado ventral do intestino, onde o fígado vai se formar, o endoderme hepático expressa a **albumina** em resposta a sinais a partir do mesoderme pré-cardíaco adjacente.

A extremidade anterior do intestino anterior permanece temporariamente cerrada por uma bicamada ectodérmica-endodermal chamada de **membrana orofaríngea** (Fig. 6.20B). Esta membrana separa a futura boca (**estomodeo**), que é revestida por ectoderme, da **faringe**, a parte anterior endodermalmente revestida do intestino anterior. Sem uma camada intermediária de mesoderme, esta bicamada de duas folhas epiteliais é inerentemente instável e, eventualmente, se rompe. Como discutido no Capítulo 4, o endoderme do intestino anterior funciona como um centro de sinalização poderoso. Sinais moleculares derivados do intestino faríngeo orientam a formação e a morfologia específica dos arcos da faringe.

O abaulamento rápido da região cefálica, em conjunto com a constrição da região ventral, tem um grande efeito sobre a topografia da região cardíaca em rápido desenvolvimento. No embrião inicial, os primórdios cardíacos estão localizados cefálicamente em relação ao intestino primitivo. As forças que moldam o intestino tubular causam no primórdio cardíaco bilateral um giro de 180 graus no sentido craniocaudal, enquanto os tubos cardíacos pareados estão se movendo um em direção ao

outro na linha média ventral ([Fig. 6.16](#)).

Na região do intestino posterior, a expansão do corpo do embrião não é tão proeminente como é na extremidade cranial; no entanto, um dobramento ventral menos exagerado também ocorre naquela região. Mesmo que os primeiros sinais da dobra caudal estejam tomando forma, uma evaginação tubular do intestino posterior estende-se do mesoderme do pedúnculo do corpo. Esta evaginação é chamada de **alantoide** ([Fig. 6.20B](#)). Na maioria dos mamíferos e aves, o alantoide representa uma grande adaptação estrutural para a troca de gases e a remoção de resíduos urinários. Devido à eficiência da placenta, no entanto, o alantoide nunca se torna uma estrutura proeminente no embrião humano. No entanto, por causa dos vasos sanguíneos que se tornam associados a ele, o alantoide continua a ser uma parte vital da relação entre o embrião e a mãe ([Cap. 7](#)).

Caudal ao alantoide existe outra bicamada ectodérmica-endodermal chamada de **placa cloacal**, ou **membrana proctodeal** ([Fig. 6.20C](#)). Esta membrana, que, em última instância, se rompe, cobre a cloaca, que no embrião inicial representa, uma saída comum para os sistemas digestório e urogenital. A depressão rasa fora da membrana proctodeal é chamada de **proctodeo**.

À medida que o intestino se torna cada vez mais tubular, uma série de interações indutivas locais entre o epitélio do sistema digestório e o mesênquima envolvente dá início à formação da maioria das principais glândulas digestivas e endócrinas (p. ex., glândula tiroide, glândulas salivares, pâncreas), o sistema respiratório e o fígado. Na região do estomodeo, uma indução entre prosencéfalo e ectoderme estomodeal inicia a formação da glândula hipofisária anterior (desenvolvimentos posteriores desses órgãos são discutidos nos [Capítulos 14 e 15](#).)

Estrutura Básica de um Embrião de Quatro Semanas

Aspectos Gerais

No final da quarta semana de gestação, o embrião, que ainda tem apenas cerca de 4 mm de comprimento, estabeleceu rudimentos da maioria dos principais sistemas de órgãos, exceto para os membros (que ainda estão ausentes) e do sistema urogenital (que possui desenvolvidos apenas os primeiros vestígios dos rins embrionários). Externamente, o embrião tem o formato de C, com uma proeminente fileira de somitos situada ao longo de cada lado do tubo neural (**Fig. 6.21 e 6.22**). Exceto para os rudimentos dos olhos e orelhas e a membrana orofaríngea, que está começando a se quebrar (**Fig. 6.23**), a cabeça é relativamente inexpressiva. Na região cervical, arcos faríngeos são proeminentes (**Fig. 6.24; Fig. 6.21B e C**). O pedúnculo do corpo ainda ocupa uma parte significativa da parede ventral do corpo e cefálico ao pedúnculo do corpo, o coração e o fígado fazem protuberâncias proeminentes nos contornos da parede do corpo ventral. Posterior ao pedúnculo do corpo, o corpo afunila para uma cauda espiralada, que é proeminente em embriões desta idade.

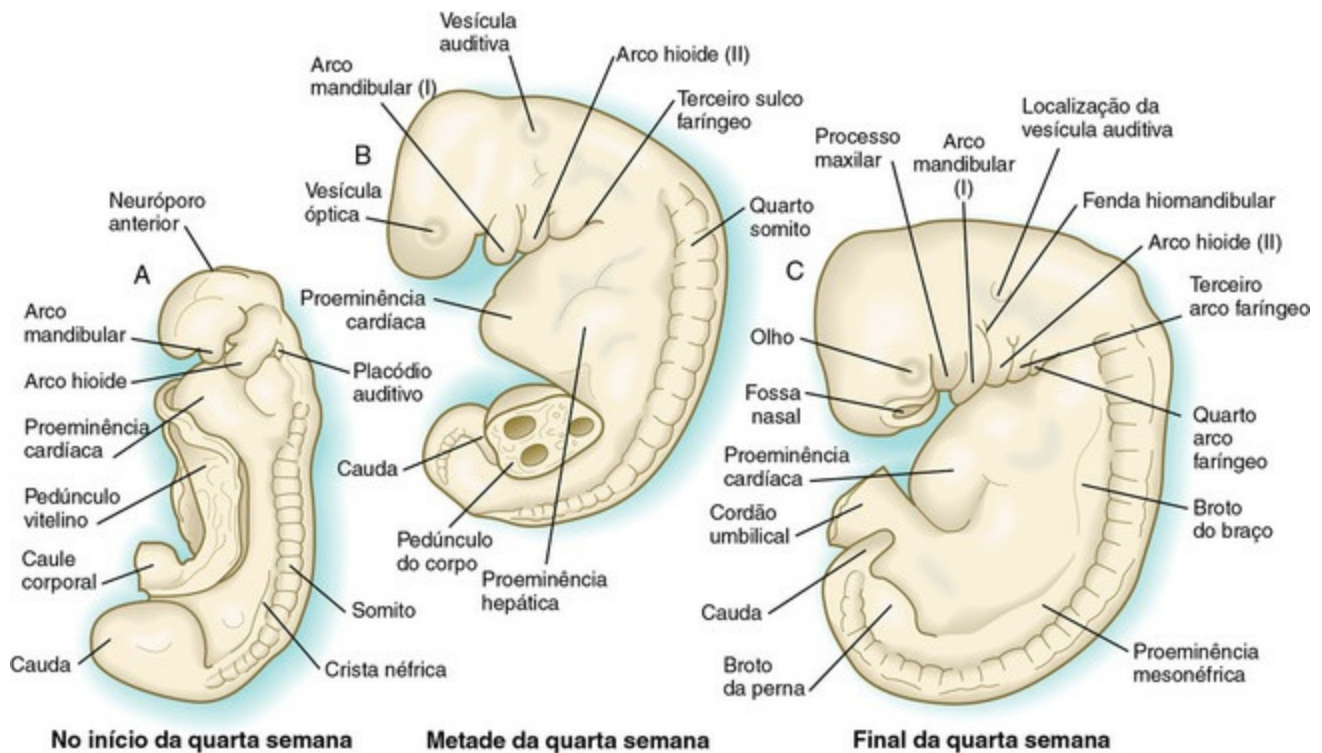


FIG. 6.21 Desenvolvimento macroscópico de embriões humanos durante o período da organogênese inicial. **A**, No início da quarta semana. **B**, No meio da quarta semana. **C**, No final da quarta semana.

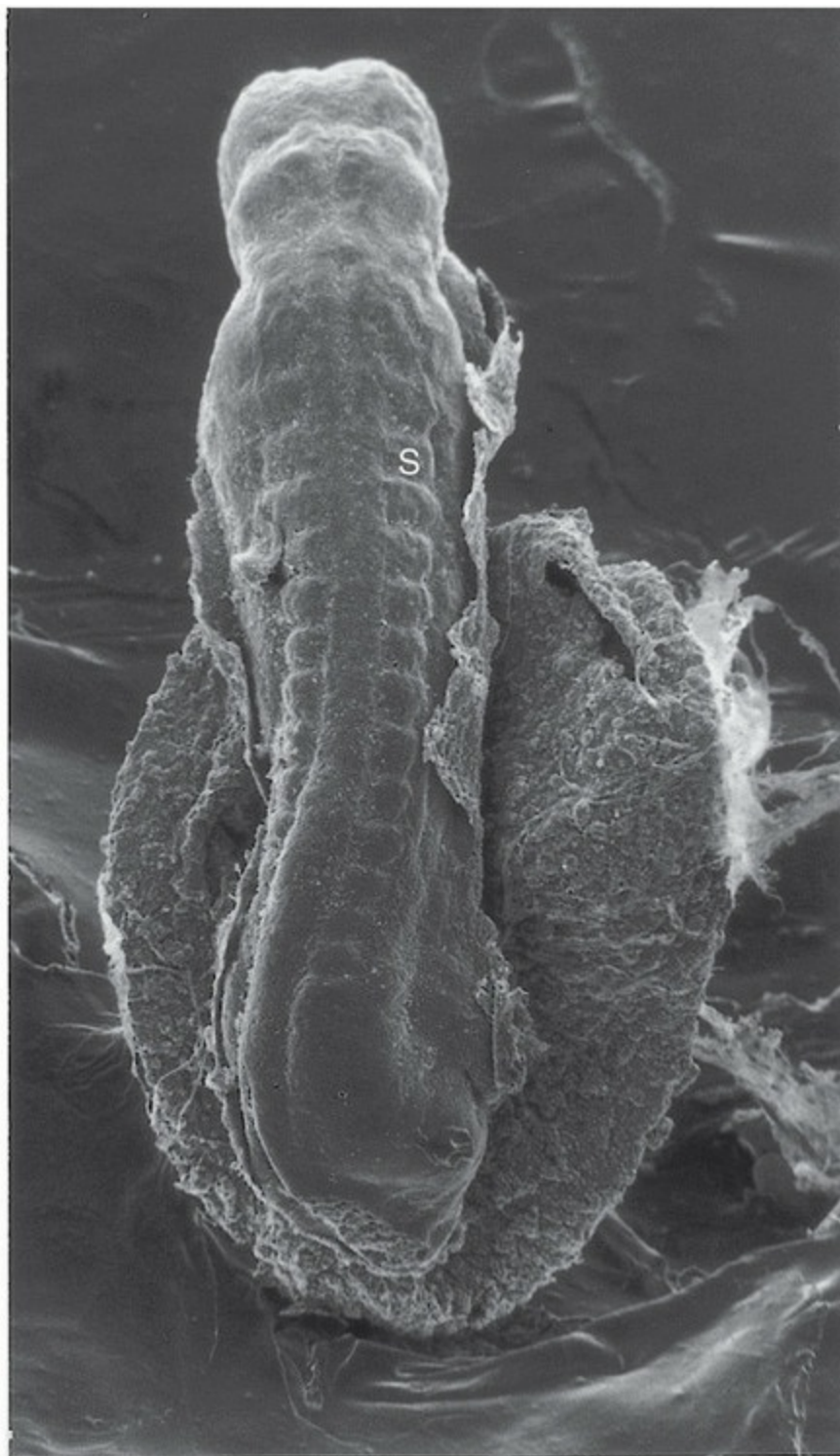


FIG. 6.22 Micrografia eletrônica de varredura de um embrião humano de 3 mm com aproximadamente 26 dias de idade.

S, somito. (De Jirásek JE: *Atlas of human prenatal morphogenesis*, Amsterdam, 1983, Martinus Nijhoff.)

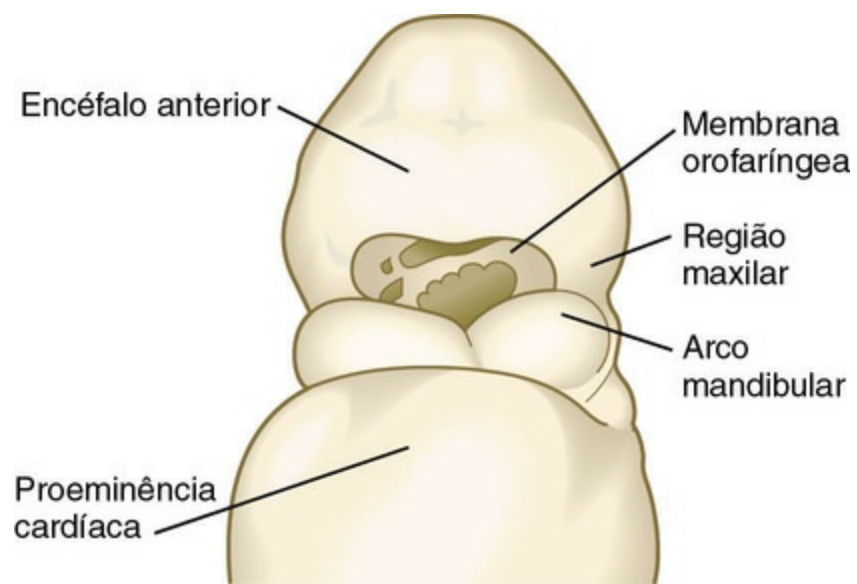


FIG. 6.23 Face de um embrião humano durante a quarta semana mostrando o rompimento da membrana orofaríngea.



FIG. 6.24 Micrografia eletrônica de varredura de um embrião humano de 4 mm com 30 dias de idade.

H, coração. Números de 1 a 3 indicam arcos faríngeos. (De Jirásek JE: *Atlas of human prenatal morphogenesis*, Amsterdam, 1983, Martinus Nijhoff.)

Outra característica proeminente, mas pouco compreendida dos embriões desta idade, é um anel de ectoderme espessado, denominado **crista de Wolff**, que circunda a face lateral do corpo ([Fig. 6.25](#)). A sua função não é bem compreendida, mas abrange o primórdio de muitas estruturas (p. ex., nariz, olho, orelha interna, os arcos faríngeos, membros), que requerem interações de tecidos para o seu desenvolvimento precoce. A crista de Wolff é marcada molecularmente pela expressão de membros da via de sinalização Wnt. Qual papel o ectoderme espessado desempenha na organogênese precoce permanece por ser determinado.

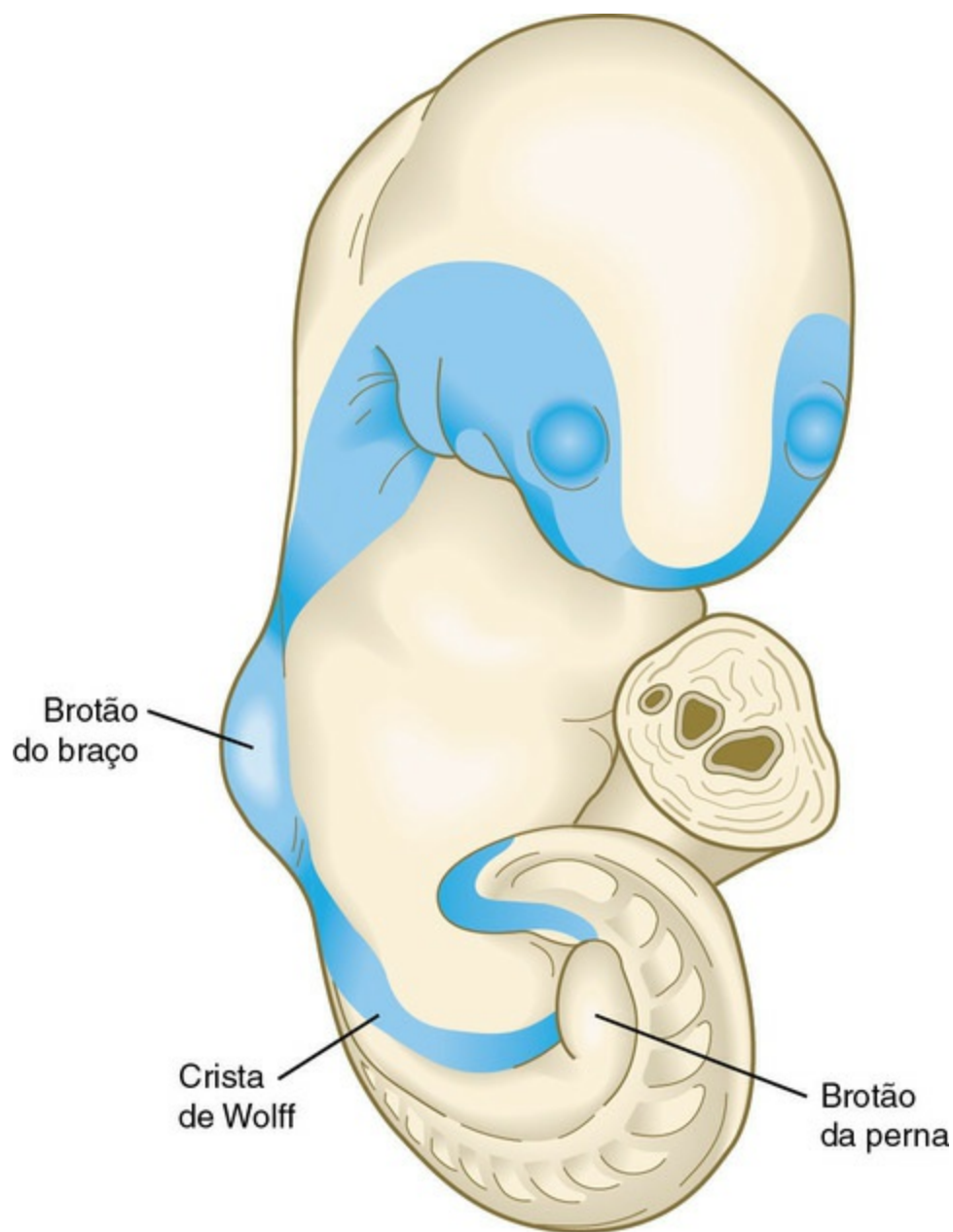


FIG. 6.25 Vista ventrolateral do embrião humano de 30 somitos (4,2 mm) mostrando o anel ectodérmico espessado (azul). A porção do anel entre os brotos dos membros superior e inferior é a crista de Wolff. (Baseado em O'Rahilly R, Gardner E.: *Anat Embryol* 148:1-23, 1975.)

Sistema Circulatório

Com quatro semanas de idade, o embrião possui um coração de duas câmaras funcionantes e um sistema vascular sanguíneo que consiste em três arcos circulatórios separados (**Fig. 6.26**). O primeiro, o **arco circulatório intraembrionário**, está organizado de modo parecido ao de um peixe. Um sistema de fluxo de saída da aorta ventral do coração se divide em uma série de arcos aórticos que passam ao redor da faringe através dos arcos da faringe e, em seguida, desembocam em uma aorta dorsal cefalicamente pareada que distribui sangue por todo o corpo. Um sistema de veias cardinais coleta sangue e retorna para o coração através de um sistema de fluxo de entrada comum.

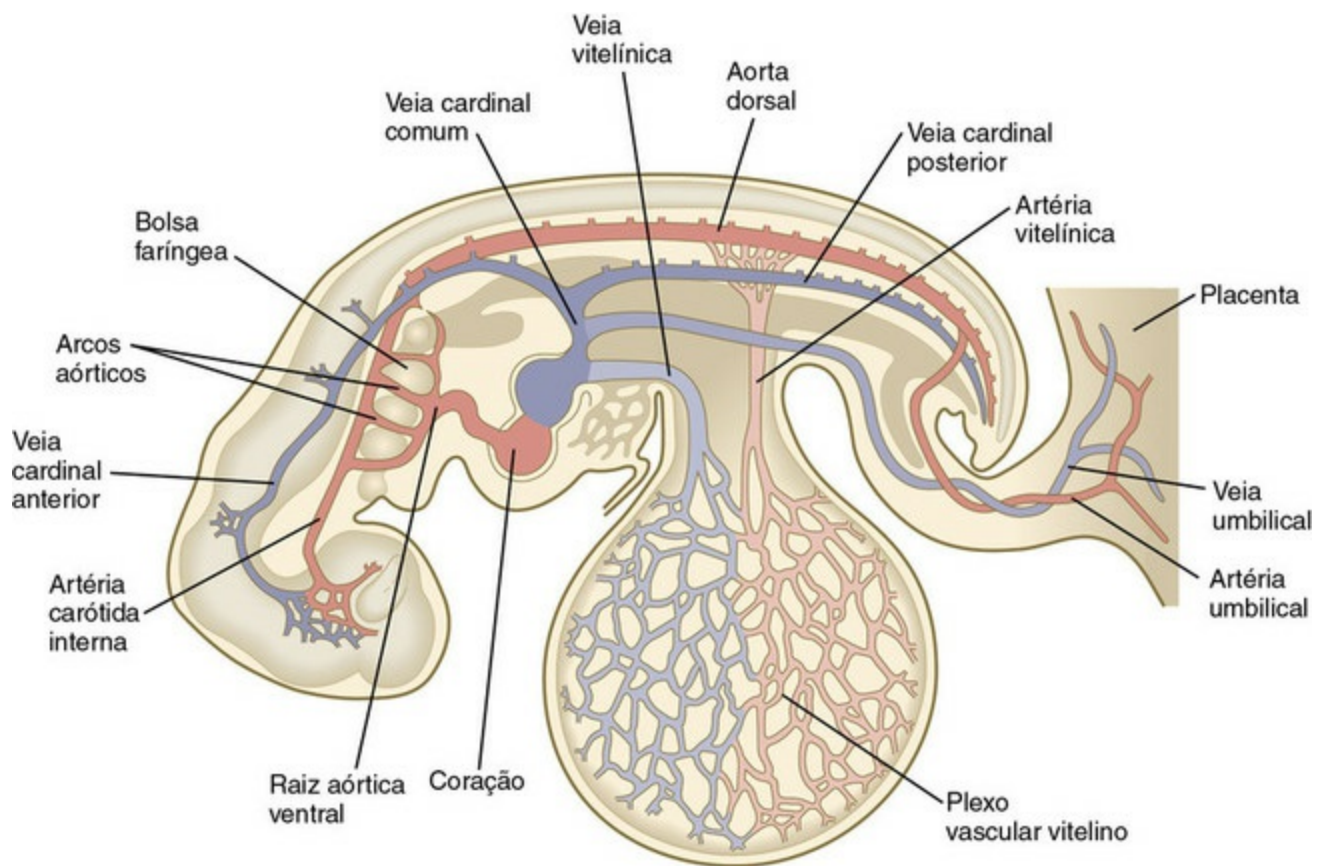


FIG. 6.26 Arcos circulatórios básicos em um embrião humano de 4 semanas de idade

O segundo arco, comumente chamado de **arco vitelínico** ou **onfalomesentérico**, é, principalmente, uma alça circulatória extraembrionária que abastece o saco vitelino (Fig. 6.26). O terceiro arco circulatório, também extraembrinário, consiste nos vasos associados ao alantoide. Nos seres humanos, este terceiro arco consiste nos **vasos umbilicais**, que seguem através do pedúnculo do corpo e se espalham em uma rede elaborada na placenta e nos tecidos coriônicos. Este conjunto de vasos representa a verdadeira linha da vida entre o embrião e a mãe. Embora as duas alças circulatórias extraembrionárias não persistam como tal após o nascimento, as porções intraembrionárias destes arcos são mantidas como vasos ou ligamentos no corpo adulto.

Derivados das Camadas Germinativas Embrionárias

No final da quarta semana de desenvolvimento, os primórdios da maioria das principais estruturas e órgãos no corpo foram estabelecidos, muitos deles sendo resultado de interações indutivas locais. Cada uma das camadas germinativas embrionárias contribui para a formação de muitas dessas estruturas. A **Figura 6.27** resume a origem das camadas germinativas da maioria das grandes estruturas no corpo embrionário. Esta figura destina-se a ser um guia que permite que as estruturas específicas que estão sendo estudadas possam ser vistas no contexto de todo o corpo, em vez de algo que deve ser memorizado na presente fase. Os estudantes descobriram que um diagrama de fluxo, tal como este, é útil para a revisão, no final de um curso de embriologia.

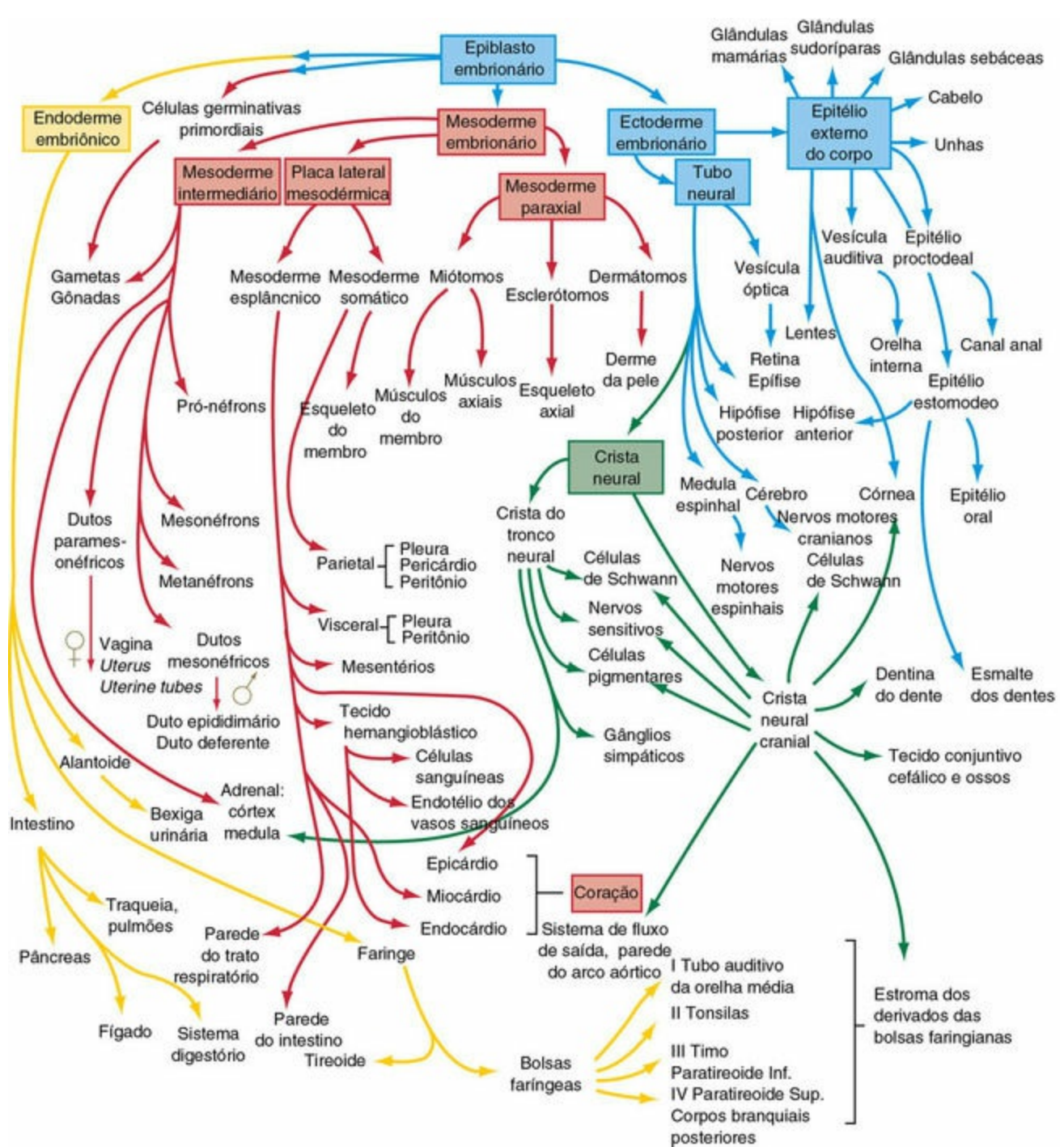


FIG. 6.27 Fluxograma mostrando a formação dos órgãos e tecidos do embrião a partir das camadas fundamentais germinativas.

As setas são codificadas por cores de acordo com a camada germinativa de origem da estrutura (ver Fig. 4.1 para o código de cor).

Resumo

A resposta de células ectodérmicas dorsais à indução primária é o espessamento, formando assim uma placa neural. A neurulação consiste em um dobramento lateral da placa neural em pontos de articulação para formar um sulco neural. Lados opostos do epitélio espessado do sulco neural se juntam para formar um tubo neural. As extremidades caudal e cranial temporariamente não fechadas do tubo neural são os neuroporos anterior e posterior.

Cranialmente, o tubo neural se subdivide em um encéfalo primitivo de três partes que consiste no prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo. A parte caudal do encéfalo inicial também fica subdividida em segmentos chamados neurômeros, dos quais os rombômeros são mais proeminentes. Genes específicos homeobox são expressos em uma ordem regular nos rombômeros. Um centro de sinalização, o organizador ístmico, localizado na junção do mesencéfalo e rombencéfalo, atua pela produção de Wnt-1, anteriormente e FGF-8, posteriormente.

À medida que o tubo neural se fecha, as células da crista neural migram a partir do epitélio neural e se propagam através do corpo ao longo de vias bem-definidas. Induções secundárias atuam no ectoderme na região cranial, que resultam na formação de várias séries de placódios ectodérmicos, que são os precursores dos órgãos sensoriais, e nos gânglios sensitivos dos nervos cranianos.

O mesoderme embrionário é subdividido em três colunas craniocaudais: o mesoderme paraxial, o intermediário e placa lateral. O mesoderme paraxial é o tecido precursor dos somitos e somitômeros pareados. A segmentação do mesoderme paraxial em somitos ocorre pela ação de um mecanismo de relógio que leva à expressão de c-hairy e uma variedade de moléculas abaixo. Como resultado de uma série complexa de interações indutivas envolvendo inúmeras moléculas de sinalização, os somitos epiteliais se subdividem em esclerôtomos (precursores dos corpos vertebrais) e dermomiótomos, que formam dermatômos (precursores da derme) e miótomos (precursores dos músculos axiais). Nas subdivisões que se seguem, células precursoras de músculos dos membros encontram-se nas metades laterais dos somitos e células precursoras dos músculos axiais encontram-se nas metades mediais. A metade posterior de um esclerótomo se junta com a metade anterior do próximo somito caudal, de modo a formar um único corpo vertebral.

O mesoderme intermediário forma os órgãos do sistema urogenital. O mesoderme lateral se divide para formar o mesoderme somático (associado ao ectoderme) e o mesoderme esplâncnico (associado ao endoderme). O espaço entre elas se torna o celoma. O broto dos membros surge da placa mesodérmica lateral, e o mesoderme extraembrionário forma o pedúnculo do corpo.

As células do sangue e dos vasos sanguíneos se formam, inicialmente, a partir das ilhotas sanguíneas, localizadas na parede mesodérmica do saco vitelino. O coração, proveniente de uma região em formato de ferradura do mesoderme esplâncnico anterior à membrana orofaríngea, forma dois tubos em ambos os lados do intestino

anterior. À medida que o intestino anterior toma forma, os dois tubos cardíacos se juntam para formar um coração tubular único, que começa a bater cerca de 22 dias após a fertilização.

O endoderme embrionário consiste inicialmente no teto do saco vitelino. À medida que o embrião é submetido ao dobramento lateral, o intestino endodérmico forma os tubos cranial e caudal (intestino anterior e intestino posterior), mas a região central (intestino médio) permanece aberta para o saco vitelino ventral. As especificações regionais do intestino começam com sinais de *sonic hedgehog* do endoderme dos portais intestinais, que são traduzidos para gradientes de expressão do gene *Hox* no mesoderme vizinho. À medida que o intestino tubular vai tomando forma, a conexão com o saco vitelino se atenua de modo a formar o pedúnculo vitelino. A futura boca (estomodeo) é separada do intestino anterior por uma membrana orofaríngea, e o intestino posterior é separado do proctodeo pela placa cloacal. Uma evaginação ventral do intestino posterior é o alantoide, o qual, em muitos animais, é uma adaptação para a remoção dos resíduos urinários e respiratórios.

Em um embrião de 4 semanas de idade, o sistema circulatório inclui um coração de duas câmaras em funcionamento e um sistema vascular sanguíneo que é constituído de três arcos circulatórios. Em adição à circulação intraembrionária, o arco circulatório vitelino extraembrionário, que abastece o saco vitelino, e a circulação umbilical, que está associada ao alantoide e o suprimento da placenta, estão presentes.

Questões de Revisão

1. O esclerótomo surge a partir de células que estão localizadas na(o):
 - A Notocorda
 - B Mesoderme paraxial
 - C Mesoderme intermediário
 - D Mesoderme da placa lateral
 - E Nenhuma das alternativas acima
2. A placa cardiogênica surge a partir de:
 - A Endoderme embrionário
 - B Mesoderme somático
 - C Mesoderme esplâncnico
 - D Mesoderme intermediário
 - E Crista neural
3. Um estímulo indutor, a partir do qual a estrutura estimula a transformação do esclerótomo epitelial em mesênquima secundário:
 - A Crista neural
 - B Somito
 - C Placódios ectodermiais
 - D Endoderme embrionário
 - E Notocorda
4. Qual destas estruturas no embrião não é segmentada?
 - A Somitômeros
 - B Neurômeros
 - C Notocorda
 - D Somitos
5. O mesoderme intermediário é precursor do:
 - A Sistema urogenital
 - B Coração
 - C Somitos

D Parede do corpo

E Corpos vertebrais

6. Quais forças estão envolvidas no dobramento da placa neural para formar o tubo neural?
7. Qual o papel que os neurômeros desempenham na formação do sistema nervoso central?
8. A partir de quais estruturas as células que formam o músculo esquelético surgem?
9. Onde as primeiras células sanguíneas do embrião se formam?

Referências

- Abu-Issa, R., Kirby, M. L. Heart field: from mesoderm to heart tube. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2007; 23:45–58.
- Alexander, T., Nolte, C., Krumlauf, R. *Hox* genes and segmentation of the hindbrain and axial skeleton. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009; 25:431–456.
- Andrew, D. J., Ewald, A. J. Morphogenesis of epithelial tubes: insights into tube formation, elongation, and elaboration. *Dev Biol.* 2010; 341:34–55.
- Baker, C. V.H., Bronner-Fraser, M. Vertebrate cranial placodes, I: embryonic induction. *Dev Biol.* 2001; 232:1–61.
- Bergquist, H. Studies on the cerebral tube in vertebrates: the neuromeres. *Acta Zool.* 1952; 33:117–187.
- Bothe, I., et al. Extrinsic versus intrinsic cues in avian paraxial mesoderm patterning and differentiation. *Dev Dyn.* 2007; 236:2397–2409.
- Brent, A. E., et al. A somitic compartment of tendon progenitors. *Cell.* 2003; 113:235–248.
- Buckingham, M., Meilhac, S., Zaffran, S. Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nat Rev Genet.* 2005; 6:826–835.
- Christ, B., Huang, R., Scaal, M. Amniote somite derivatives. *Dev Dyn.* 2007; 236:2382–2396.
- Christ, B., Huang, R., Scaal, M. Formation and differentiation of the avian sclerotome. *Anat Embryol.* 2004; 208:333–350.
- Christ, B., Scaal, M. Formation and differentiation of avian somite derivatives. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 638:1–41.
- Colas, J.-F., Schoenwolf, G. C. Towards a cellular and molecular understanding of neurulation. *Dev Dyn.* 2001; 221:117–145.
- Dequéant, M.-L., et al. A complex oscillating network of signaling genes underlies the mouse segmentation clock. *Science.* 2006; 314:1595–1598.
- Deschamps, J., van Nes, J. Developmental regulation of the *Hox* genes during axial morphogenesis in the mouse. *Development.* 2005; 132:2931–2942.
- Deyer, L. A., Kirby, M. L. The role of secondary heart field in cardiac development. *Dev Biol.* 2009; 336:137–144.
- Diez del Corral, R., Storey, K. G. Opposing FGF and retinoid pathways: a signalling switch that controls differentiation and patterning onset in the extending vertebrate body axis. *Bioessays.* 2004; 26:857–869.
- Gibb, S., Maroto, M., Dale, J. K. The segmentation clock mechanism moves up a notch. *Trends Cell Biol.* 2010; 20:593–600.
- Glover, J. S., Renaud, J.-S., Rijli, F. M. Retinoic acid and hindbrain patterning. *J Neurobiol.* 2006; 66:705–725.
- Harvey R.P., Rosenthal N., eds. Heart development. San Diego: Academic Press, 1999.
- Heath, J. K. Transcriptional networks and signaling pathways that govern vertebrate intestinal development. *Curr Top Dev*

Biol. 2010; 90:159–192.

Holley, S. A. Vertebrate segmentation: snail counts the time until morphogenesis. *Curr Biol.* 2006; 16:R367–R369.

Iimura, T., Denans, N., Pourquié, O. Establishment of Hox vertebral identities in the embryonic spine precursors. *Curr Top Dev Biol.* 2009; 88:201–234.

Jacobson, A. G. Somitomeres: mesodermal segments of the head and trunk. In: Hanken, J., Hall, B.K., eds. *The skull Development*, 1. Chicago: University of Chicago Press; 1993.

Kulesa, P. M., et al. From segment to somite: segmentation to epithelialization analyzed within quantitative frameworks. *Dev Dyn.* 2007; 236:1392–1402.

Larson, K. C., Füchtbauer, E.-M., Brand-Saberi, B. The neural tube is required to maintain primary segmentation in the sclerotome. *Cells Tiss Organs.* 2006; 182:12–21.

Lewis, S. L., Tam, P. P.L. Definitive endoderm of the mouse embryo: formation, cell fates, and morphogenetic function. *Dev Dyn.* 2006; 235:2315–2329.

Lumsden, A., Krumlauf, R. Patterning the vertebrate neuraxis. *Science.* 1996; 274:1109–1115.

Martinez, S. The isthmus organizer and brain regionalization. *Int J Dev Biol.* 2001; 45:367–371.

Mittapalli, V. P., et al. Arthrotome: a specific joint forming compartment in the avian somite. *Dev Dyn.* 2005; 234:48–53.

Müller, F., O’Rahilly, R. The timing and sequence of appearance of neuromeres and their derivatives in staged human embryos. *Acta Anat.* 1997; 158:83–99.

Nakatsu, T., Uwabe, C., Shiota, K. Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anat Embryol.* 2000; 201:455–466.

O’Rahilly, R., Müller, F. The origin of the ectodermal ring in staged human embryos of the first 5 weeks. *Acta Anat.* 1985; 122:145–157.

Ordahl C.P., ed. Somitogenesis, part 1. *Curr Top Dev Biol.* 2000; 47:1–316.

Ordahl C.P., ed. Somitogenesis, part 2. *Curr Top Dev Biol.* 2000; 48:1–388.

Özbudak, E. M., Pourquié, O. The vertebrate segmentation clock: the tip of the iceberg. *Curr Opin Genet Dev.* 2008; 18:317–323.

Pourquié, O. Vertebrate segmentation: from cyclic gene networks to scoliosis. *Cell.* 2011; 145:650–663.

Pourquié, O. The vertebrate segmentation clock. *J Anat.* 2001; 199:169–175.

Raya, A., Izpisua Balmonte, J. C. Left-right asymmetry in the vertebrate embryo: from early information to higher-level integration. *Nat Rev Genet.* 2006; 7:283–293.

Rhinn, M., Brand, M. The midbrain-hindbrain boundary organizer. *Curr Opin Neurobiol.* 2001; 11:34–42.

Rhinn, M., Picker, A., Brand, M. Global and local mechanisms of forebrain and midbrain patterning. *Curr Opin Neurobiol.* 2006; 16:5–12.

- Roberts, D. J., et al. Sonic hedgehog is an endodermal signal inducing *Bmp-4* and *Hox* genes during induction and regionalization of the chick hindgut. *Development*. 1995; 121:3163–3174.
- Rossant J.U., Tam P.P.L., eds. Mouse development: patterning, morphogenesis, and organogenesis. San Diego: Academic Press, 2002.
- Rubenstein, J. L.R., et al. The embryonic vertebrate forebrain: the prosomeric model. *Science*. 1994; 266:578–580.
- Sawyer, J. M., et al. Apical constriction: a cell shape change that can drive morphogenesis. *Dev Biol*. 2010; 341:5–19.
- Scaal, M., Christ, B. Formation and differentiation of the avian dermomyotome. *Anat Embryol*. 2004; 208:411–424.
- Schoenwolf, G. C. Histological and ultrastructural studies of secondary neurulation in mouse embryos. *Am J Anat*. 1984; 169:361–376.
- Skoglund, P., Keller, R. Integration of planar cell polarity and ECM signaling in elongation of the vertebrate body plan. *Curr Opin Cell Biol*. 2010; 22:589–596.
- Takahashi, Y. Common mechanisms for boundary formation in somitogenesis and brain development: shaping the “chic” chick. *Int J Dev Biol*. 2005; 49:221–230.
- Tam, P. P.L., Quinlan, G. A., Trainor, P. A. The patterning of progenitor tissues for the cranial region of the mouse embryo during gastrulation and early organogenesis. *Adv Dev Biol*. 1997; 5:137–200.
- Trainor, P. A., Krumlauf, R. Patterning the cranial neural crest: hindbrain segmentation and *Hox* gene plasticity. *Nat Rev Neurosci*. 2000; 1:116–124.
- Tremblay, K. D. Formation of the murine endoderm: lessons from the mouse, frog, fish, and chick. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2010; 96:1–34.
- Tümpel, S., Wiedemann, L. M., Krumlauf, R. Hox genes and segmentation of the vertebrate hindbrain. *Curr Top Dev Biol*. 2009; 88:103–137.
- Vincent, S. D., Buckingham, M. E. How to make a heart: the origin and regulation of cardiac progenitor cells. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 90:1–41.
- Wilson, V., Olivera-Martinez, I., Storey, K. G. Stem cells, signals and vertebrate body axis extension. *Development*. 2009; 136:1591–1604.
- Winslow, B. B., Takimoto-Kimura, R., Burke, A. C. Global patterning of the vertebrate mesoderm. *Dev Dyn*. 2007; 236:2371–2381.
- Wurst, W., Bally-Cuif, L. Neural plate patterning: upstream and downstream of the isthmus organizer. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2:99–108.
- Young, T., Deschamps, J. Hox, Cdx, and anteroposterior patterning in the mouse embryo. *Curr Top Dev Biol*. 2009; 88:235–255.
- Zorn, A. M., Wells, J. M. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009; 25:221–251.



CAPÍTULO 7

Placenta e Membranas Extraembrionárias

Um dos aspectos mais característicos do desenvolvimento embrionário humano é a íntima relação entre o embrião e a mãe. O ovo fertilizado traz pouco consigo, exceto pelo material genético. Para sobreviver e crescer durante a vida intrauterina, o embrião precisa manter uma relação essencialmente parasitária com o corpo da mãe para a aquisição de nutrientes e de oxigênio e para a eliminação de resíduos. Ele deve também evitar ser rejeitado como um corpo estranho pelo sistema imunológico de seu hospedeiro materno. Estes requisitos exigentes são cumpridos pela placenta e pelas membranas extraembrionárias que circundam o embrião e servem como uma interface entre o embrião e a mãe.

Os tecidos que compõem a interface materno-fetal (**placenta** e **córion**) são derivados do **trofoblasto**, que se separa da massa celular interna e circunda os precursores celulares do embrião propriamente dito, mesmo quando o zigoto em clivagem percorre a tuba uterina em seu caminho para a implantação na parede uterina ([Fig. 3.18](#)). Outros tecidos extraembrionários são derivados da massa celular interna. Estes incluem os seguintes: o **âmnio** (um derivado ectodérmico), que forma uma cápsula protetora repleta de fluido em torno do embrião; o **saco vitelino** (um derivado endodérmico), que nos embriões de mamíferos já não possui uma função nutritiva primária; o **alantoide** (um derivado endodérmico), que está associado com a remoção dos resíduos embrionários; e grande parte do **mesoderme extraembrionário**, que constitui a estrutura do cordão umbilical, o revestimento de tecido conjuntivo das membranas extraembrionárias e os vasos sanguíneos que os abastecem.

Tecidos Extraembrionários

Âmnio

A origem da cavidade amniótica no ectoderme da massa celular interna do embrião em implantação é descrita no [Capítulo 5](#) ([Figs. 3.18](#) e [5.2](#)). À medida que o embrião sofre os dobramentos cefalocaudal e lateral, a membrana amniótica envolve o corpo do embrião como um balão cheio de fluido ([Fig. 7.1](#)), permitindo assim que o embrião fique suspenso em um meio líquido durante todo o período da gravidez. O fluido amniótico serve como um amortecedor contra danos mecânicos para o feto; além disso, ele acomoda o crescimento, permite os movimentos fetais normais e protege o feto de aderências.

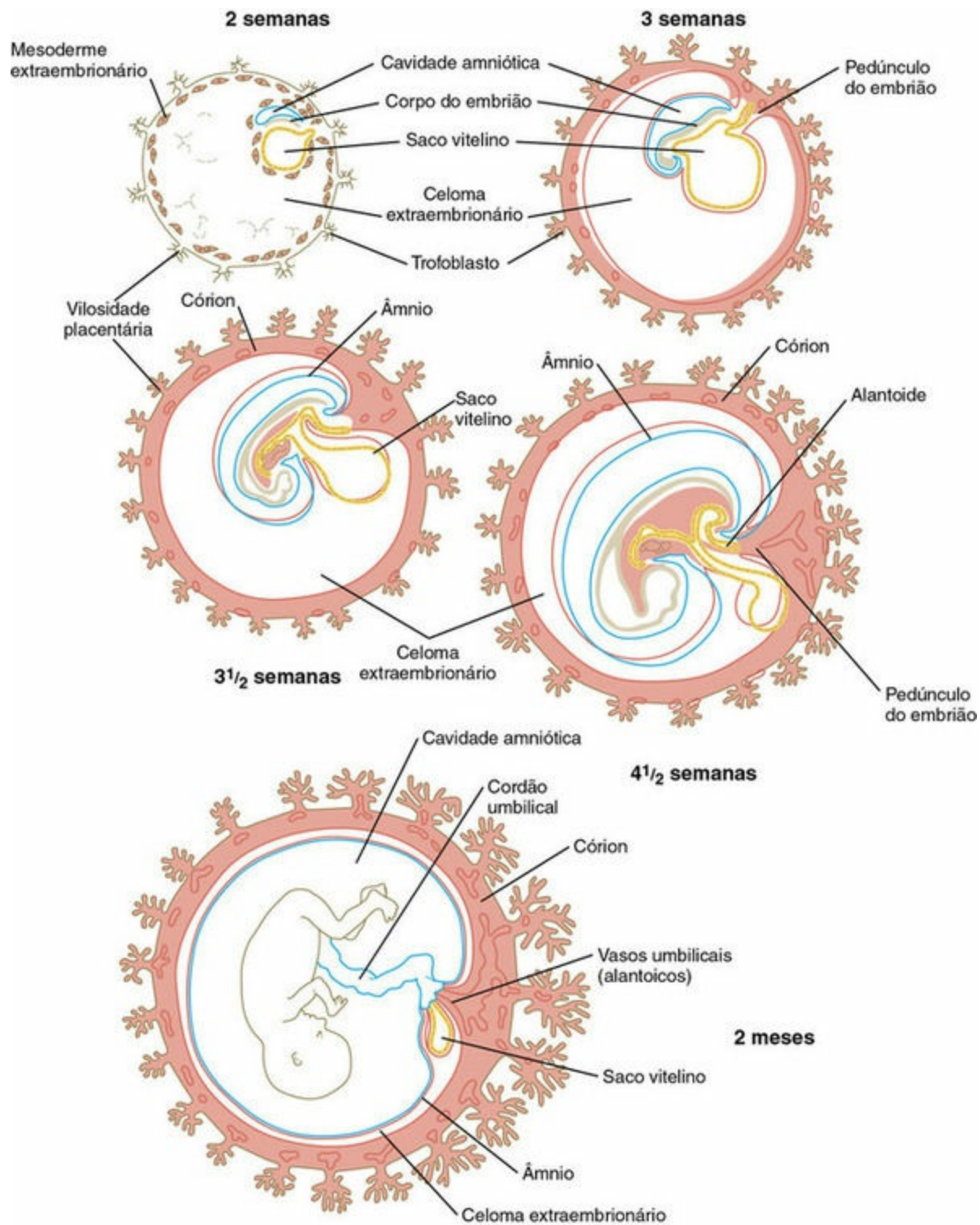


FIG. 7.1 Embriões humanos apresentando as relações do córion e das membranas extraembrionárias. (Adaptado de Carlson BM: Pattern's foundations of embryology, ed 6, New York, 1996, McGraw-Hill).

A fina membrana amniótica consiste em uma única camada de células ectodérmicas extraembrionárias revestida por uma camada de mesoderme extraembrionário não vascularizado. Mantendo o ritmo do crescimento fetal, a cavidade amniótica constantemente se expande até que seu conteúdo de fluido atinja um máximo de cerca de 1 L por volta de 33 a 34 semanas de gestação (Fig. 7.2).

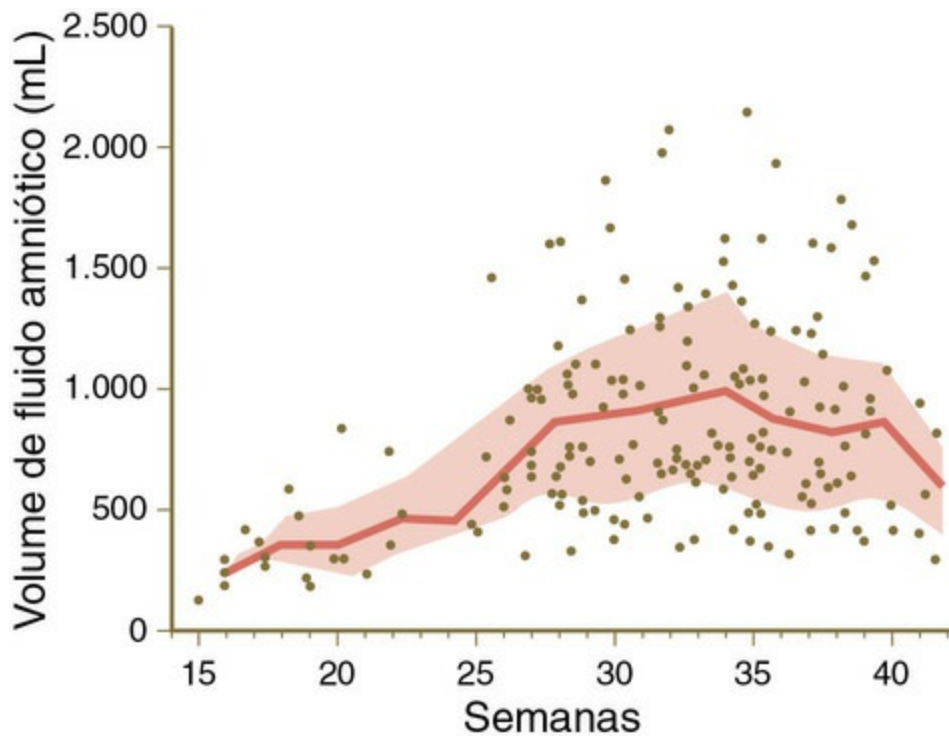


FIG. 7.2 Volumes de fluido amniótico em mulheres nas diferentes semanas de gestação. A área linear e sombreada representa a média $\pm$ desvio padrão. Os pontos representam os valores distantes. (Dados de Queenan JT and others: *Am J Obstet Gynecol* 114: 34-38, 1972.)

Em muitos aspectos, o fluido amniótico pode ser visto como um transudado diluído de plasma materno, mas as origens e dinâmica de troca do fluido amniótico são complexas e não totalmente compreendidas. Há duas fases na produção de líquido amniótico. A primeira fase engloba as primeiras 20 semanas de gestação, durante as quais a composição do líquido amniótico é bastante semelhante à dos fluidos fetais. Durante este período, a pele fetal é não queratinizada, e há evidências de que fluido e eletrólitos são capazes de se difundir livremente através do ectoderme embrionário da pele. Além disso, a própria membrana amniótica secreta fluidos, e componentes do soro materno passam através da membrana amniótica.

Com o avanço da gravidez (especialmente depois de 20 semanas, quando a epiderme fetal começa a se queratinizar), ocorrem alterações na fonte de líquido amniótico. Não há um consenso total sobre as fontes (e suas contribuições relativas) de líquido amniótico, na segunda metade da gravidez. No entanto, há cada vez mais contribuições da urina fetal, filtração a partir dos vasos sanguíneos maternos próximos ao córion liso (que está intimamente apostado à membrana amniótica, nesta fase) e, possivelmente, a filtração a partir de vasos fetais no cordão umbilical e na placa coriônica.

No terceiro trimestre de gravidez, o fluido amniótico se renova completamente a cada 3 horas, e, a termo, a taxa de troca de fluido pode aproximar-se de 500 mL/hora. Embora a maior parte do fluido amniótico seja trocada através da membrana amniótica, a deglutição fetal é um mecanismo importante no final da gravidez, com cerca de 20 mL/hora de fluido sendo engolido pelo feto. O líquido amniótico deglutido finalmente entra na corrente sanguínea fetal após absorção através da parede do intestino. A água ingerida pode deixar a circulação fetal pela placenta. Durante o período fetal, urina excretada do feto contribui para o fluido amniótico. A [Correlação Clínica 7.1](#) discute as

condições relacionadas com a quantidade de líquido amniótico ou concentrações de substâncias no fluido.

Correlação clínica 7.1 Condições Relacionadas com o Fluido

Amniótico

A quantidade normal de líquido amniótico a termo é geralmente de 500 a 1.000 mL. A condição em que há uma quantidade excessiva de fluido (> 2.000 mL) é conhecida como **hidrâmnio**. Esta condição é frequentemente associada a casos de gravidez múltipla, **atresia esofágica** ou **anencefalia** (anomalia congênita caracterizada por defeitos graves na cabeça) e muitas vezes pela incapacidade de engolir (Fig. 8.4). Esta evidência circunstancial dá suporte ao papel importante da deglutição fetal no equilíbrio global de troca de líquido amniótico. Quando há uma quantidade muito baixa de líquido amniótico (< 500 mL), esta condição é conhecida como **oligoidrâmnio**. Esta condição está frequentemente associada à **agenesia renal bilateral** (ausência de rins) e aponta para o papel da excreção urinária fetal na dinâmica do fluido amniótico. O oligoidrâmnio também pode ser uma consequência da ruptura prematura da membrana amniótica, que ocorre em cerca de 10% das gestações.

Há muitos componentes, tanto fetais quanto maternos, no líquido amniótico; mais de 200 proteínas de origem materna e fetal foram detectadas no fluido amniótico. Com as ferramentas analíticas disponíveis, pode-se aprender muito sobre a condição do feto através do exame da composição do líquido amniótico. A **amniocentese** envolve a remoção de uma pequena quantidade de fluido amniótico com a inserção de uma agulha através do abdome da mãe até a cavidade amniótica. Devido à pequena quantidade de fluido amniótico em embriões precoces, a amniocentese geralmente não é realizada até a 13^a ou 14^a semana de gravidez. O líquido amniótico tem propriedades bacteriostáticas, o que pode explicar a baixa incidência de infecções após a amniocentese ser realizada.

As células fetais presentes no líquido amniótico podem ser cultivadas e examinadas para vários defeitos cromossômicos e metabólicos. Técnicas mais recentes permitem agora o exame dos cromossomos nas células imediatamente após sua obtenção, em vez de ter de esperar até 2 a 3 semanas para que a cultura de células amnióticas prolifere até o ponto adequado para a análise genética. Além da detecção de defeitos cromossômicos (p. ex., as trissomias), é possível determinar o sexo dos fetos por análise cromossômica direta. Muitas células do fluido amniótico demonstraram possuir propriedades de células-tronco. Ainda é necessário estabelecer se as células-tronco amnióticas têm uma ampla capacidade de se diferenciar em grande variedade de tipos de células maduras, como as células-tronco embrionárias.

Uma alta concentração de **α -fetoproteína** (uma proteína do sistema nervoso central) no líquido amniótico é um forte indicador de um defeito no tubo neural. A maturidade fetal pode ser avaliada através da determinação da concentração de creatinina ou pela taxa lecitina/esfingomielina (que é um reflexo da maturidade dos pulmões). A gravidade da **eritroblastose fetal** (doença de Rh) também pode ser avaliada através de exame do líquido amniótico.

Tradicionalmente, a membrana amniótica era descartada juntamente com a placenta e outros tecidos extraembrionários depois do nascimento da criança. Nos últimos anos, no entanto, foram encontradas importantes utilidades médicas para as membranas amnióticas. Devido às propriedades anti-inflamatórias e antiangiogênicas do âmnio, folhas de âmnio têm sido utilizadas para cobrir uma grande variedade de feridas e superfícies queimadas, especialmente na cirurgia oftálmica. O âmnio, bem como o fluido amniótico e outros tecidos placentários, tem mostrado ser uma das principais fontes de células-tronco, as quais possuem capacidade de se diferenciarem em tipos celulares de cada uma das três camadas germinais.

Saco Vitelino

O saco vitelino, que é revestido por endoderme extraembrionário, é formado ventralmente ao embrião bilaminar, quando o âmnio aparece dorsalmente ao disco embrionário ([Fig. 5.2](#)). Em contraste com as aves e os répteis, o saco vitelino dos mamíferos é pequeno e desprovido de vitelo. Embora vestigial em relação à sua função original como uma fonte importante de nutrição, o saco vitelino continua vital para o embrião em razão de outras funções que se tornaram associadas a ele. O saco vitelino humano tem sido tradicionalmente considerado como uma estrutura vestigial com relação à nutrição; algumas evidências indicam que, antes da circulação placentária ser estabelecida, os nutrientes, tais como o ácido fólico e vitaminas A, B₁₂ e E, estão concentrados no saco vitelino e são absorvidos por endocitose. A ocorrência dessa forma de **nutrição histotrófica** durante o período de neurulação pode desempenhar um papel na prevenção de defeitos do tubo neural ([p. 138](#), [Capítulo 8](#)).

Quando aparece pela primeira vez, o saco vitelino está sob a forma de um hemisfério delimitado na região equatorial pela parede dorsal do intestino primitivo ([Fig. 7.1](#)). À medida que o embrião cresce e sofre o dobramento lateral e a curvatura ao longo do eixo craniocaudal, a conexão entre o saco vitelino e o intestino em formação se torna atenuada, na forma de um pedúnculo progressivamente estreitado ligado a um saco vitelino mais esférico na sua extremidade distal. Nas semanas seguintes, o pedúnculo vitelínico torna-se muito longo e atenuado, à medida que é incorporado ao corpo do cordão umbilical. O próprio saco vitelínico se move para mais perto da placa coriônica da placenta ([Fig. 7.3](#)).



FIG. 7.3 Embrião humano de 7 semanas circundado pelo seu âmnio. O embrião foi exposto cortando uma abertura no córion. A pequena esfera à direita do embrião é o saco vitelino. (Carnegie embryo No. 8537A, Cortesia de Chester Reather, Baltimore.)

O endoderme do saco vitelino é revestido externamente por um mesoderme extraembrionário bem vascularizado. As células encontradas em cada uma destas camadas contribuem com componentes vitais para o corpo do embrião. Durante a terceira semana, as **células germinativas primordiais**, que surgem no mesoderme extraembrionário, próximo à base do alantoide, tornam-se reconhecíveis no revestimento do saco vitelino (Fig. 1.1). Logo essas células migram para a parede do intestino e para o mesentério dorsal em seu caminho para as gônadas, onde se diferenciam em ovogônias ou espermatogônias.

Enquanto isso, grupos de células mesodérmicas extraembrionárias na parede do saco vitelino se organizam em **ilhotas sanguíneas** (Fig. 6.19), e muitas destas células se diferenciam em células sanguíneas primitivas. A hematopoese extraembrionária continua no saco vitelino até aproximadamente a sexta semana, quando a atividade de formação sanguínea se transfere para locais intraembrionários, especialmente o fígado.

Com a formação do tubo intestinal, o local de fixação do pedúnculo vitelínico torna-se progressivamente menos proeminente, até que por volta da sexta semana ele perde efetivamente o contato com o intestino. Em uma pequena percentagem de adultos, os

vestígios do duto vitelínico persistem como um cordão fibroso ou uma evaginação do intestino delgado conhecido como **divertículo de Meckel** (Fig. 15.15A). O próprio saco vitelino pode persistir durante a maior parte da gravidez, mas não se sabe se tem uma função específica no período fetal. As porções proximais dos vasos sanguíneos do saco vitelino (o arco circulatório vitelino) persistem como vasos que abastecem a região do intestino médio.

Alantoide

O alantoide surge como uma evaginação ventral do intestino posterior revestida por endoderme (Fig. 7.1). No embrião humano, é apenas um vestígio da grande estrutura em forma de saco que é usada pelos embriões de muitos mamíferos, aves e répteis, como principal órgão respiratório e de depósito de resíduos urinários. Semelhante ao saco vitelino, o alantoide em humanos retém apenas uma função secundária, neste caso a respiração. Nos seres humanos, essa função é realizada pelos vasos sanguíneos que se diferenciam da parede mesodérmica do alantoide. Estes vasos formam o arco circulatório umbilical, que consiste nas artérias e nas veias que abastecem a placenta (Fig. 6.26) (o destino pós-natal destes vasos é discutido no Capítulo 18).

O alantoide propriamente dito, que consiste em pouco mais do que um cordão de células endodérmicas, é incorporado ao cordão umbilical. Posteriormente no desenvolvimento, a parte proximal do alantoide (chamada de **úraco**) é contínua com a bexiga urinária em formação (Fig. 16.2). Após o nascimento, este se transforma em um cordão fibroso denso (ligamento umbilical mediano), que vai da bexiga urinária até a região umbilical (Fig. 18.19).

Córion e Placenta

A formação do complexo placentário representa um esforço de cooperação entre os tecidos extraembrionários do embrião e os tecidos endometriais da mãe (as fases iniciais da implantação do embrião e a reação decidual da mucosa uterina são descritos no [Capítulo 3](#)). Após a finalização da implantação, o trofoblasto original que circunda o embrião sofreu uma diferenciação em duas camadas: o **citotrofoblasto** interno e o **sinciciotrofoblasto** externo ([Fig. 3.18D](#)). As lacunas no trofoblasto em rápida expansão já se enchem de sangue materno, e as células do tecido conjuntivo do endométrio já passaram pela reação decidual (contendo quantidades elevadas de glicogênio e lipídios), em resposta à invasão trofoblástica.

Formação das Vilosidades Coriônicas

No início da implantação do embrião, os tecidos trofoblásticos não apresentam grandes características morfológicas consistentes e, conseqüentemente, este é chamado o **período de embrião pré-viloso**. Ao final da segunda semana, projeções citotrofoblásticas definidas chamadas de **vilosidades primárias** começam a tomar forma ([Fig. 5.2](#)). Pouco tempo depois, um núcleo mesenquimal aparece dentro de uma vilosidade em expansão, ponto no qual ela é corretamente chamada de **vilosidade secundária** ([Fig. 7.4](#)). Ao redor do núcleo mesenquimal da vilosidade secundária encontra-se uma camada completa de células citotrofoblásticas, e por fora desta está o sinciciotrofoblasto. Por definição, uma vilosidade secundária se torna uma **vilosidade terciária** quando os vasos sanguíneos penetram seu núcleo mesenquimal e ramos recém-formados. Este evento ocorre ao final da terceira semana de gravidez. Embora as vilosidades individuais sofram uma considerável ramificação, a maior parte delas mantém o mesmo plano estrutural básico durante toda a gravidez. Enquanto as vilosidades placentárias estão se estabelecendo, os genes *homeobox*, **Msx-2** e **Dlx-4** (*distalless-4*), são expressados próximos à interface entre o trofoblasto e o mesênquima extraembrionário subjacente. Estes fatores de transcrição são muitas vezes vistos nos locais de interação epitélio-mesenquimal. O fator de transcrição **Gem-1**, que promove uma saída do ciclo celular, é expressado nos pontos de ramificação das vilosidades. Células citotrofoblásticas continuam a proliferar em ambos os lados da região de expressão de Gem-1. Essas células formam a base celular de novos brotos de vilosidades.

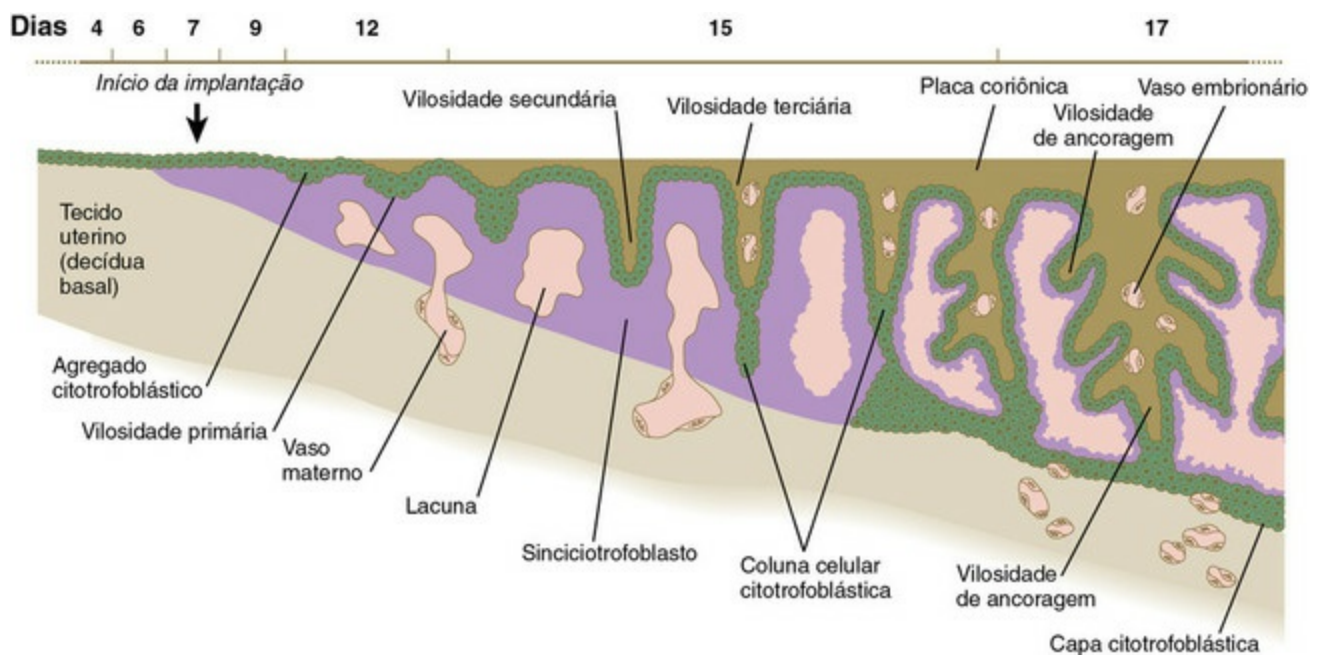


FIG. 7.4 Estágios na formação das vilosidades coriônicas, começando com a agregação citotrofoblástica na extrema esquerda e progredindo ao longo do tempo até as vilosidades de ancoragem na *direita*.

A porção terminal de uma vilosidade permanece trofoblástica, consistindo em uma massa sólida de citotrofoblasto chamada de **coluna celular citotrofoblástica** (Fig. 7.4) e um revestimento relativamente fino de sinciotrofoblasto acima disso. A vilosidade é banhada em sangue materno. Um desenvolvimento posterior da ponta da vilosidade ocorre quando, sob a influência do ambiente hipóxico local, a coluna celular citotrofoblástica se expande distalmente e penetra a camada sinciotrofoblástica (Fig. 7.5). Estas células citotrofoblásticas apoiam-se diretamente sobre as células deciduais maternas e se espalham sobre elas de modo a formar uma camada celular completa conhecida como a **capa citotrofoblástica**, que circunda o complexo embrionário. As vilosidades que emitem as extensões citotrofoblásticas são conhecidas como **vilosidades de ancoragem** (Fig. 7.4) porque representam os reais pontos de fixação entre o complexo embrionário e os tecidos maternos.

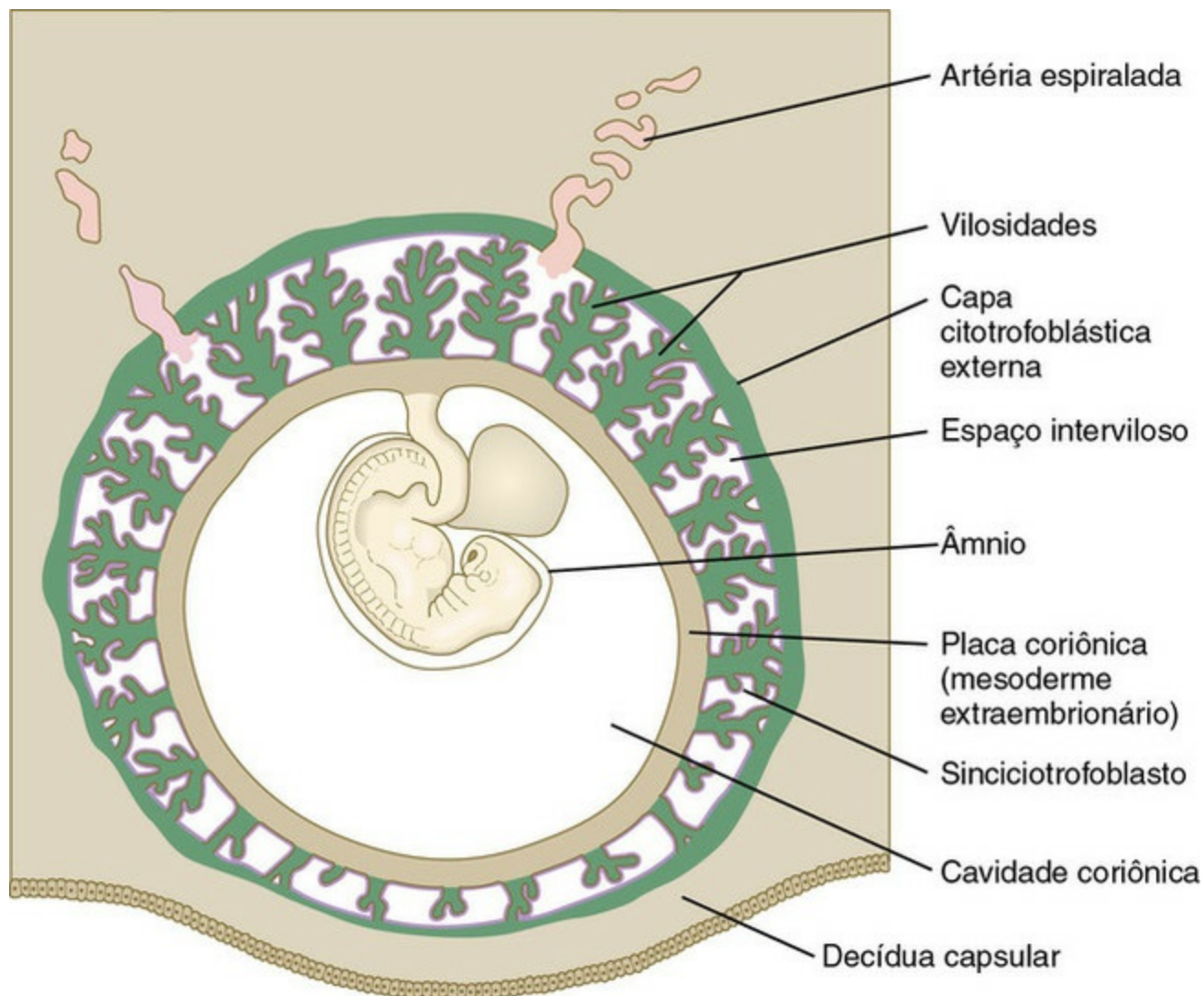


FIG. 7.5 Visão geral de um embrião de 5 semanas juntamente com as membranas mostrando as relações da placa coriônica, das vilosidades e da capa citotrofoblástica externa.

É importante entender as relações gerais dos vários tecidos embrionários e maternos nesta fase do desenvolvimento (Fig. 7.5). O embrião, ligado pelo **pedúnculo do embrião**, ou **cordão umbilical**, fica efetivamente suspenso na **cavidade coriônica**. A cavidade coriônica é delimitada pela **placa coriônica**, que consiste em um mesoderme extraembrionário coberto com trofoblasto. As vilosidades coriônicas se estendem para fora da placa coriônica e sua cobertura trofoblástica apresenta-se contínua com a cobertura da placa coriônica. As vilosidades e a superfície exterior da placa de coriônica são banhadas em um mar de sangue materno de troca constante. Devido a isso, a placenta humana é designada como do **tipo hemocorial**.*

Embora as vilosidades coriônicas sejam estruturalmente muito complicadas, é conveniente comparar a estrutura básica de um complexo viloso ao sistema radicular de uma planta. A vilosidade de ancoragem é equivalente à raiz central principal; através da coluna celular citotrofoblástica, ela se liga ao complexo viloso da capa citotrofoblástica externa. Os ramos não aderidos das **vilosidades flutuantes** (Fig. 7.12) oscilam livremente no sangue materno que preenche o espaço entre a placa coriônica e a capa citotrofoblástica externa. Todas as superfícies das vilosidades, da placa coriônica e da capa citotrofoblástica que estão em contato com o sangue materno são delimitadas por uma camada contínua de sinciciotrofoblasto.

Estabelecimento da Circulação Uteroplacentária

Uma das características essenciais da interface materno-embrionária em desenvolvimento é o estabelecimento de uma **circulação uteroplacentária** que serve como o meio para trazer alimento e oxigênio e para remover os resíduos do embrião. Isto se dá pela erosão das paredes das **artérias espiraladas** do útero e suas modificações, para que, à medida que o embrião cresce, essas artérias possam proporcionar um aumento no fluxo de sangue com baixa pressão para banhar a superfície sincitiotrofoblástica da placenta (Fig. 7.10). **Células citotrofoblásticas invasivas** especializadas, migrando para fora das vilosidades de ancoragem, invadem as artérias espiraladas (mas não as veias) e causam grandes modificações em suas paredes secretando uma matriz extracelular especializada e deslocando muitos dos elementos celulares normais das artérias espiraladas. Como resultado, as artérias se tornam mais amplas, mas o sangue que escapa das suas extremidades abertas sai a uma pressão muito mais baixa que a pressão arterial normal.

O primeiro fluido materno que banha o trofoblasto embrionário não é altamente celular, e a tensão de oxigênio é baixa. Durante este período, os eritrócitos fetais contêm hemoglobina embrionária, que está adaptada para se ligar ao oxigênio em baixa tensão.

A hipóxia estimula as células citotrofoblásticas a sofrerem mitose. Esta pode ser uma das condições ambientais que servem como base para o rápido crescimento do citotrofoblasto durante o período embrionário inicial. Após 12 semanas, quando o sangue materno no espaço placentário contém um grande número de eritrócitos e é mais altamente oxigenado, os eritrócitos fetais, através da troca de isoforma, começam a produzir hemoglobina fetal, que exige uma maior tensão de oxigênio para se ligar de forma eficiente ao oxigênio. O sangue materno que deixa as artérias espiraladas passa livremente através dos espaços intervilosos e banha as superfícies das vilosidades. O sangue materno é então captado pelas extremidades abertas das veias uterinas, que também penetram na capa citotrofoblástica (Fig. 7.10).

Relações Macroscópicas dos Tecidos Coriônicos e Deciduais

Dentro de alguns dias após a implantação do embrião, as células estromais do endométrio sofrem uma transformação marcante chamada de **reação decidual**.* Depois que as células estromais intumescem como resultado do acúmulo de glicogênio e de lipídios no seu citoplasma, elas passam a ser conhecidas como **células deciduais** (Fig. 7.6). A reação decidual se espalha por todas as células estromais nas camadas superficiais do endométrio. As decíduas maternas recebem nomes topográficos com base em suas localizações com relação ao embrião.

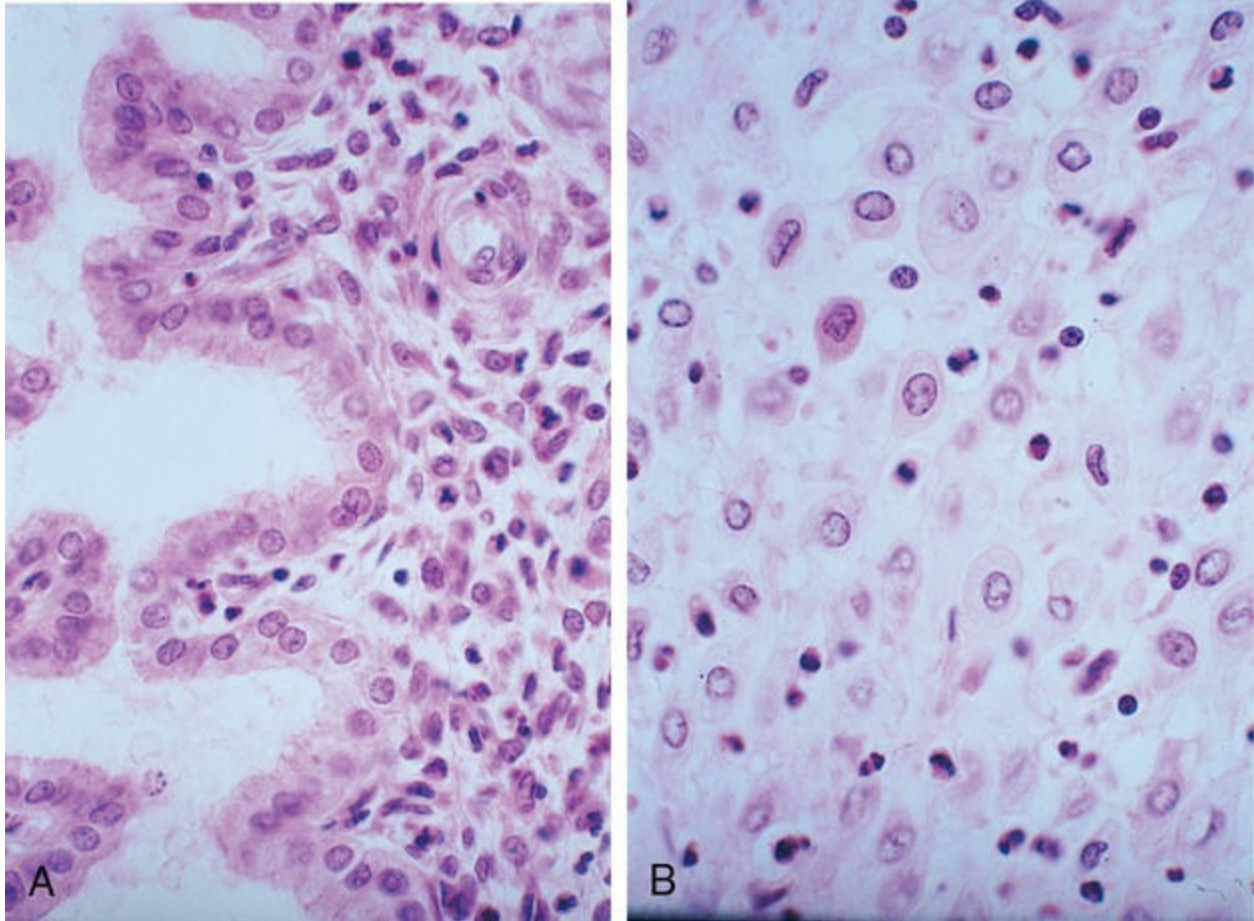


FIG. 7.6 **A**, Corte histológico através do endométrio durante o estágio secretório tardio do ciclo endometrial. Uma grande glândula uterina com uma borda epitelial irregular se encontra à *esquerda*. Na *direita*, observe as células estromais com o núcleo compacto e o citoplasma escasso. **B**, O estroma endometrial, mostrando a reação decidual. Observar o citoplasma expandido e o núcleo menos compacto nas células deciduais. (Coloração de hematoxilina e eosina). (Cortesia de D. MacCallum, Ann Arbor, Mich.)

O tecido decidual que cobre o embrião e sua vesícula coriônica é a **decídua capsular**, ao passo que a decídua que se situa entre a vesícula coriônica e a parede do útero é a **decídua basal** (Fig. 7.7). Com o crescimento contínuo do embrião, a decídua basal torna-se incorporada ao componente materno da placenta definitiva. A decídua remanescente, que consiste no tecido endometrial decidualizado nas laterais do útero não ocupadas pelo embrião, é a **decídua parietal**.

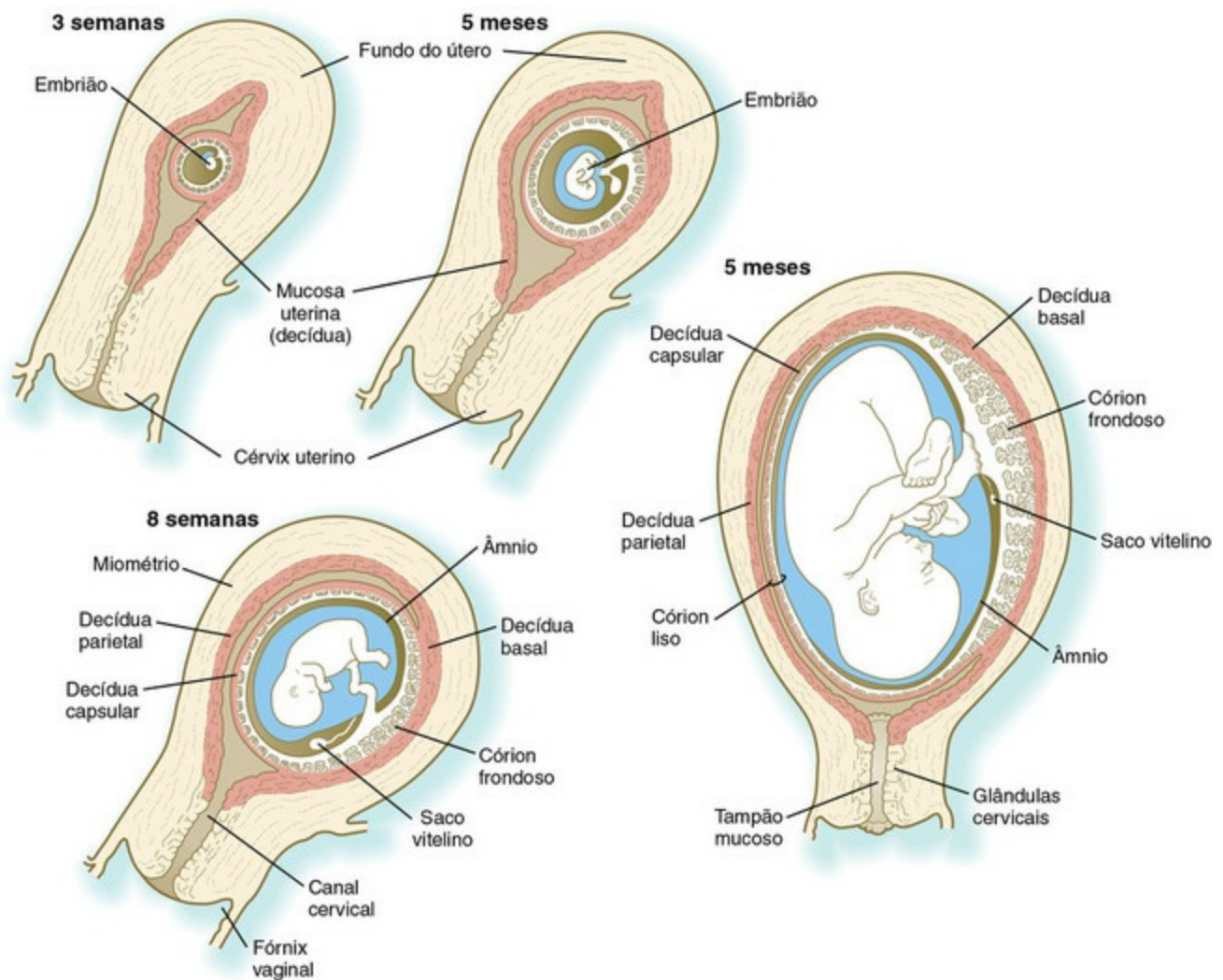


FIG. 7.7 Relações entre o embrião e a decídua materna (rosa) desde as primeiras semanas de gestação até o quinto mês. Em um feto de 5 meses, a placenta é representada pelo tecido branco à direita do feto. (Adaptado de Carlson BM: Patten's foundations of embryology, ed. 6, New York, 1996, McGraw-Hill).

Na embriologia humana, o **córion** é definido como a camada composta do trofoblasto e do mesoderme extraembrionário subjacente (Fig. 7.1). O córion forma uma cobertura completa (**vesícula coriônica**) que envolve o embrião, o âmnio, o saco vitelino e pedúnculo do embrião. Durante o período inicial após a implantação, as vilosidades primárias e secundárias se projetam quase uniformemente a partir de toda a superfície exterior da vesícula coriônica. A formação de vilosidades terciárias é assimétrica, no entanto, e a invasão do núcleo citotrofoblástico das vilosidades primárias pelo mesênquima e pelos vasos sanguíneos embrionários ocorre preferencialmente nas vilosidades primárias localizadas mais proximamente à decídua basal. Como estas vilosidades continuam a crescer e se ramificar, as vilosidades localizadas no lado oposto (o polo abembrionário) da vesícula coriônica não conseguem se manter e, eventualmente, se atrofiam conforme o complexo embrionário em crescimento se projeta para dentro da cavidade uterina (Fig. 7.7). A região que contém as vilosidades coriônicas em proliferação e que, por fim, se torna a placenta é o **córion frondoso**. O restante do córion, que ao final se torna liso, é o **córion liso** (Fig. 7.8).

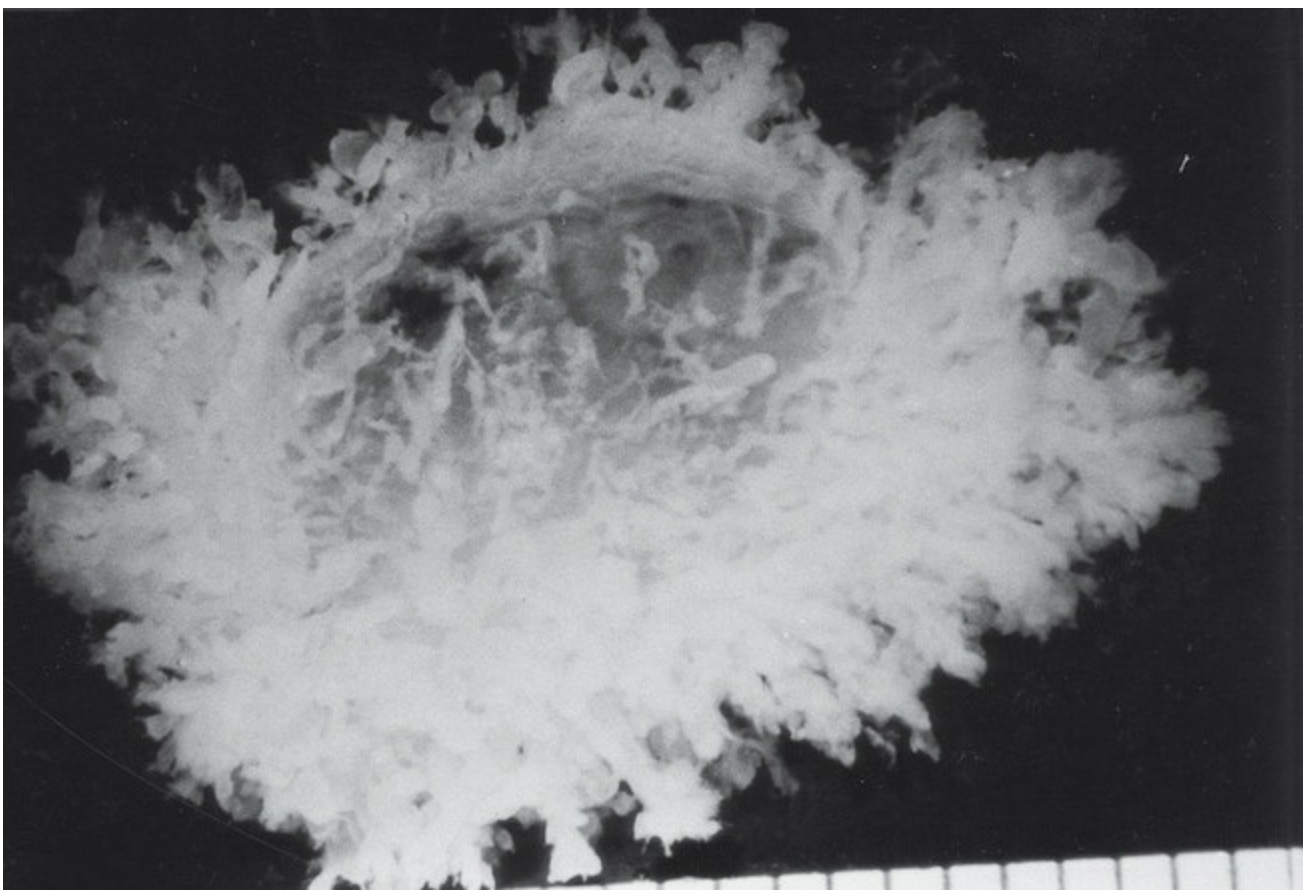


FIG. 7.8 Formação inicial do córion liso.

A pequena área lisa nesta fotografia de uma vesícula coriônica humana é a região onde as vilosidades coriônicas atrofiaram. Esta área irá se expandir nas semanas seguintes. (De Gilbert-Barness E, ed: *Potter's pathology of the fetus and infant*, St Louis, 1997, Mosby).

Um mecanismo sugerido para a formação do córion liso baseia-se no estresse oxidativo. O ambiente embrionário normal é aproximadamente equivalente a 3% de oxigênio, em oposição ao nível normal de 21% de oxigênio atmosférico. As artérias espiraladas do útero na região do futuro córion liso não são tão firmemente fechadas por tampões citotrofoblásticos como aquelas na área da futura placenta. Esta situação conduz a um aumento local significativo na concentração de oxigênio, causando uma degeneração do sinciciotrofoblasto que recobre as vilosidades e a regressão da circulação capilar no seu interior como resultado do estresse oxidativo.

O crescimento total da vesícula coriônica ([Fig. 7.9](#)), com a sua projeção para o lúmen uterino, empurra a decídua capsular progressivamente para mais longe dos vasos sanguíneos do endométrio. Ao final do primeiro trimestre, a própria decídua capsular sofre uma atrofia acentuada. No mês seguinte, porções da decídua capsular atrofiada começam a desaparecer e deixar o córion liso em contato direto com a decídua parietal no lado oposto do útero ([Fig. 7.7](#)). Por volta da metade da gravidez, a decídua capsular já se fusionou com os tecidos da decídua parietal, obliterando assim efetivamente a cavidade uterina inicial. Enquanto o córion liso e a decídua capsular estão passando por uma atrofia progressiva, a placenta evolui para sua forma definitiva e atua como o principal local de troca entre a mãe e o embrião.

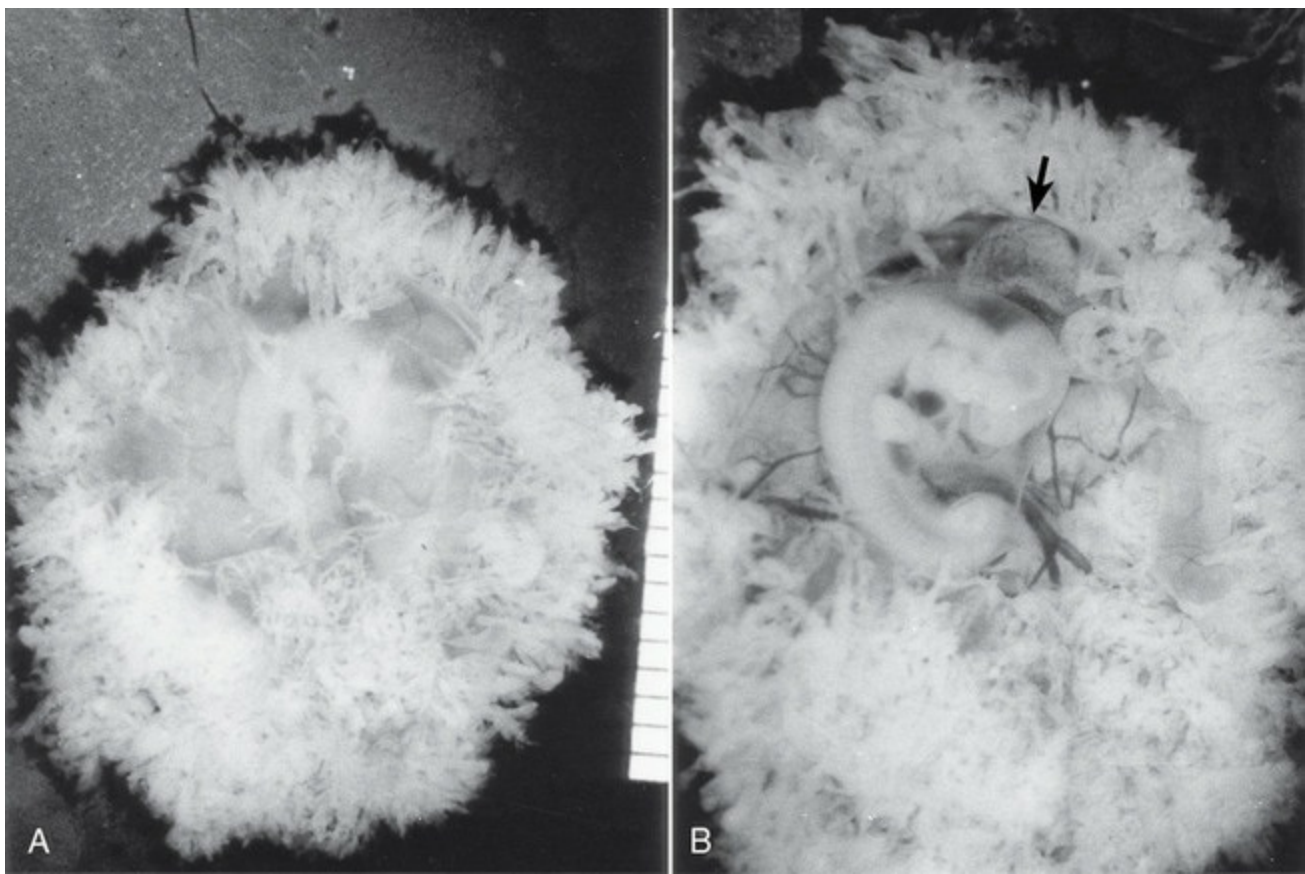


FIG. 7.9 **A**, Uma vesícula coriônica intacta contendo um embrião na quarta semana de desenvolvimento. O contorno do embrião pode ser visto através da região fina do córion liso. **B**, Vesícula coriônica aberta, mostrando a disposição do embrião no seu interior. O saco vitelino é indicado pela *seta*. (De Gilbert-Barness E, ed: Potter's pathology of the fetus and infant, St Louis, 1997, Mosby).

Formação e Estrutura da Placenta Madura

Conforme a distinção entre córion frondoso e córion liso se torna mais proeminente, os limites da placenta propriamente dita podem ser definidos. A placenta consiste em um componente fetal e um materno (**Fig. 7.10**). O componente fetal é a parte da vesícula coriônica representada pelo córion frondoso. Ele é formado pela parede do córion, chamada de **placa coriônica**, e as vilosidades coriônicas que surgem a partir dessa região. O componente materno é representado pela decídua basal, mas cobrindo a decídua basal encontra-se a capa citotrofoblástica externa derivada do feto. O espaço interviloso entre os componentes fetal e materno da placenta é ocupado por sangue materno que circula livremente. Para manter a sua função principal como órgão mediador de trocas entre os sistemas circulatórios fetal e materno, a estrutura geral da placenta é organizada para fornecer uma área superficial muito grande ($> 10 \text{ m}^2$) para esta troca.

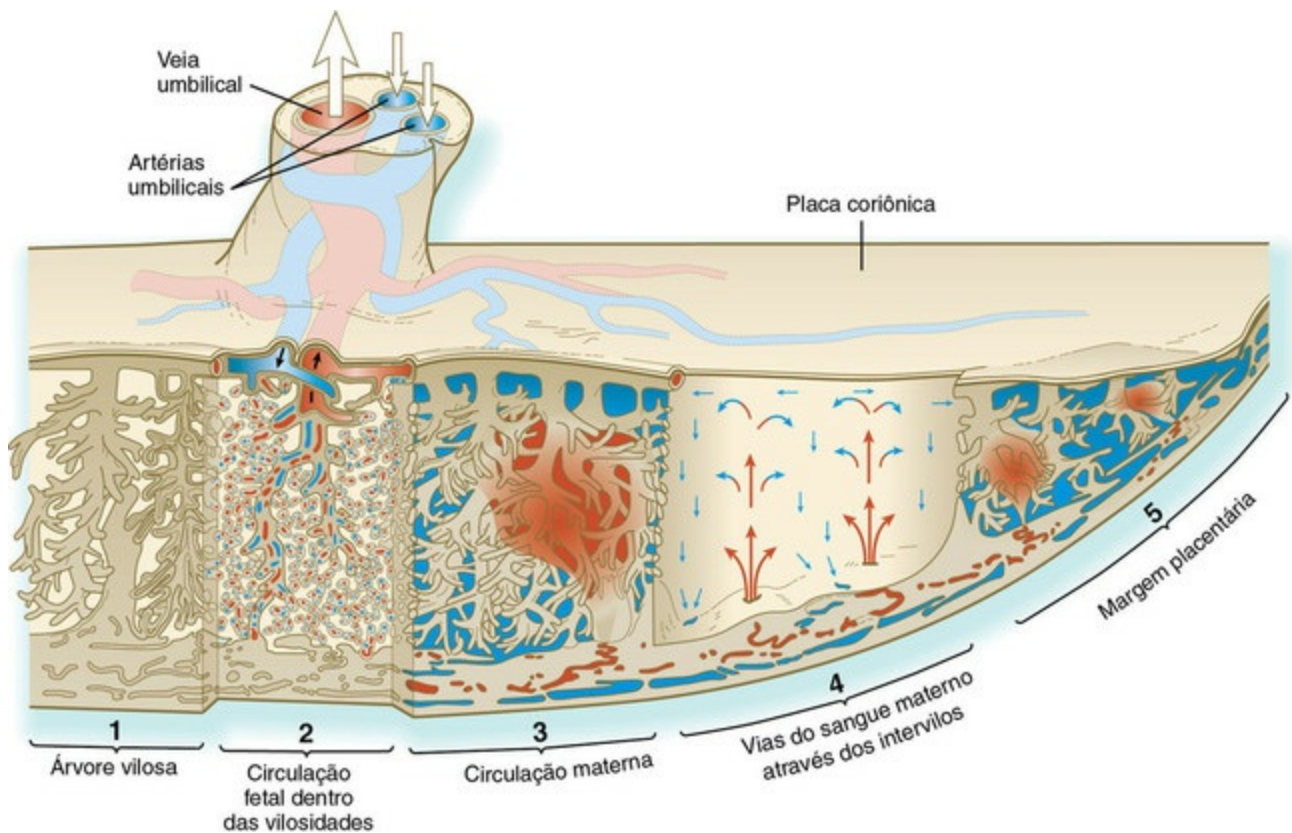


FIG. 7.10 Estrutura e circulação da placenta humana madura.

O sangue entra nos espaços intervilosos a partir das extremidades abertas das artérias uterinas espiraladas. Após banhar as vilosidades, o sangue (*azul*) é drenado através das veias endometriais.

(De Bloom W, Fawcett DW: Textbook of histology, Philadelphia, 1986, Saunders).

Estrutura da Placenta Madura

A placenta madura apresenta-se em forma de disco, com 3 cm de espessura e cerca de 20 cm de diâmetro (**Tabela 7.1**). A placenta normal pesa cerca de 500 g. O lado fetal da placenta é brilhante, devido à presença da membrana amniótica. Do lado fetal, a fixação do cordão umbilical à placa coriônica e os grandes ramos placentários das artérias e da veia umbilical que irradiam a partir dele são evidentes.

Tabela 7.1

Placenta em Desenvolvimento

Idade do Embrião (Semanas de Fertilização)	Diâmetro da Placenta (mm)	Peso da Placenta (g)	Espessura da Placenta (mm)	Comprimento do Cordão Umbilical (mm)	Peso do Embrião (g)/Peso da Placenta (g)	Massa vilosa (g)	Área de superfície total das Vilosidades (cm²)	Distância de Difusão da Circulação Materna para a Fetal (µm)	Espessura Trofoblástica Média nas Vilosidades (µm)
6	–	6	–	–	0,18	5	830	55,9	15,4
10	–	26	–	–	0,65	18	3.020	–	–
14	70	65	12	180	0,92	28	5.440	40,2	9,6
18	95	115	15	300	2,17	63	14.800	7,7	9,9
22	120	185	18	350	3,03	102	28.100	21,6	7,4
26	145	250	20	400	4,00	135	42.200	–	–
30	170	315	22	450	4,92	191	72.200	20,6	6,9
34	195	390	24	90	5,90	234	101.000	11,7	5,2
38	220	470	25	520	7,23	273	125.000	0,8	4,1

Adaptado de Kaufmann P, Scheffen I: In Polin R, Fox W, eds: *Fetal and neonatal physiology*, vol 1, Philadelphia, 1992, Saunders, p 48.

O lado materno da placenta é opaco e é subdividido em até 35 lóbulos. Os sulcos entre os lóbulos são ocupados por septos placentários, que surgem a partir da decídua basal e se estendem em direção à placa basal. Dentro de um lobo placentário encontram-se diversos cotilédones, cada um dos quais consiste em uma vilosidade tronco principal e todos os seus ramos. O espaço interviloso em cada lóbulo representa um compartimento quase isolado da circulação materna para a placenta.

Cordão Umbilical

O pedúnculo embrionário originalmente com uma base larga se alonga e torna-se mais estreito com o avanço da gravidez. O cordão umbilical se torna o canal para os vasos umbilicais, que atravessam o seu comprimento entre o feto e a placenta (Fig. 7.10). Os vasos umbilicais estão embebidos em um tecido conjuntivo mucoso que é frequentemente chamado de **Geleia de Wharton**.

O cordão umbilical, que normalmente atinge um comprimento de 50 a 60 cm no final da gravidez, encontra-se geralmente torcido muitas vezes. A torção pode ser vista por exame macroscópico dos vasos sanguíneos umbilicais. Em cerca de 1% das gestações a termo, verdadeiros nós ocorrem no cordão umbilical. Se eles se apertarem como resultado dos movimentos fetais, eles podem causar anoxia e até mesmo a morte do feto.

Ocasionalmente, um cordão umbilical contém duas veias umbilicais se a veia umbilical direita não sofrer sua degeneração normal. Aproximadamente 0,5% dos cordões umbilicais maduros contêm apenas uma artéria umbilical. Esta condição está associada a uma incidência de 15% a 20% de defeitos cardiovasculares associados no feto.

Circulação Placentária

Tanto o feto quanto a mãe contribuem para a circulação placentária (Fig. 7.10). A circulação fetal está contida no sistema de vasos umbilicais e placentários. O sangue fetal chega à placenta através das duas artérias umbilicais, que se ramificam em toda a placa coriônica. Os ramos menores destas artérias entram nas vilosidades coriônicas e se dividem em redes de capilares nos ramos terminais das vilosidades coriônicas, onde a

troca de materiais com o sangue materno ocorre (Fig. 7.14). A partir dos leitos capilares das vilosidades, os vasos sanguíneos se unem a ramos venosos sucessivamente maiores. Estes retraçam seu caminho através da placa coriônica para a única grande veia umbilical e para o feto.

Contrariamente à circulação fetal, que está totalmente contida dentro dos vasos sanguíneos, o fornecimento de sangue materno para a placenta é um lago de escoamento livre que não é delimitado por paredes de vasos. Como resultado das atividades invasivas trofoblásticas, cerca de 80 a 100 artérias espiraladas do endométrio se abrem diretamente nos espaços intervilosos e banham as vilosidades com cerca de 150 mL de sangue materno, o qual é trocado de 3 a 4 vezes por minuto.

O sangue materno entra no espaço interviloso sob pressão reduzida por causa dos tampões citotrofoblásticos que obstruem parcialmente os lúmens das artérias espiraladas. No entanto, a pressão de sangue materno é suficiente para forçar o sangue arterial materno oxigenado para as bases das árvores vilosas na placa coriônica (Fig. 7.10). A pressão total do sangue na placenta maternal é cerca de 10 mmHg no útero relaxado. Da placa coriônica, o sangue se infiltra através das vilosidades terminais, retornando aos caminhos de escoamento venoso localizados na placa decidual (materna) da placenta. Um fluxo adequado de sangue materno para a placenta é vital para o crescimento e desenvolvimento do feto, e um fornecimento reduzido de sangue materno para a placenta leva a um feto pequeno.

Nas vilosidades terminais (flutuantes), os capilares fetais estão localizados próximos à superfície trofoblástica para facilitar o intercâmbio entre os sangues fetal e materno (Fig. 7.11). A barreira placentária da placenta madura consiste no sinciciotrofoblasto, em sua lâmina basal, na lâmina basal do capilar fetal, e o endotélio capilar. Muitas vezes, as duas lâminas basais parecem estar fundidas. Em embriões jovens, uma camada de citotrofoblasto está presente na barreira placentária, mas aos 4 meses a camada citotrofoblástica começa a se romper, e aos 5 meses, praticamente já desapareceu.



FIG. 7.11 Micrografia eletrônica de transmissão com pequeno aumento, de uma vilosidade terminal típica de uma placenta humana. C, capilar; Ct citotrofoblasto; S, sinusoide (capilares dilatados); St, sinciotrofoblasto. (De Benirschke K, Kaufmann P: Pathology of the human placenta, ed 2, New York, 1990, Springer).

Estrutura de uma Vilosidade Coriônica Madura

As vilosidades coriônicas maduras constituem uma massa muito complexa de ramos aparentemente entrelaçados ([Fig. 7.12](#)). O núcleo de uma vilosidade consiste em vasos sanguíneos e mesênquima que é semelhante em composição ao mesênquima do cordão umbilical ([Fig. 7.11](#)). Espalhadas entre as células mesenquimais, encontram-se as grandes **células de Hofbauer**, que funcionam como macrófagos fetais.

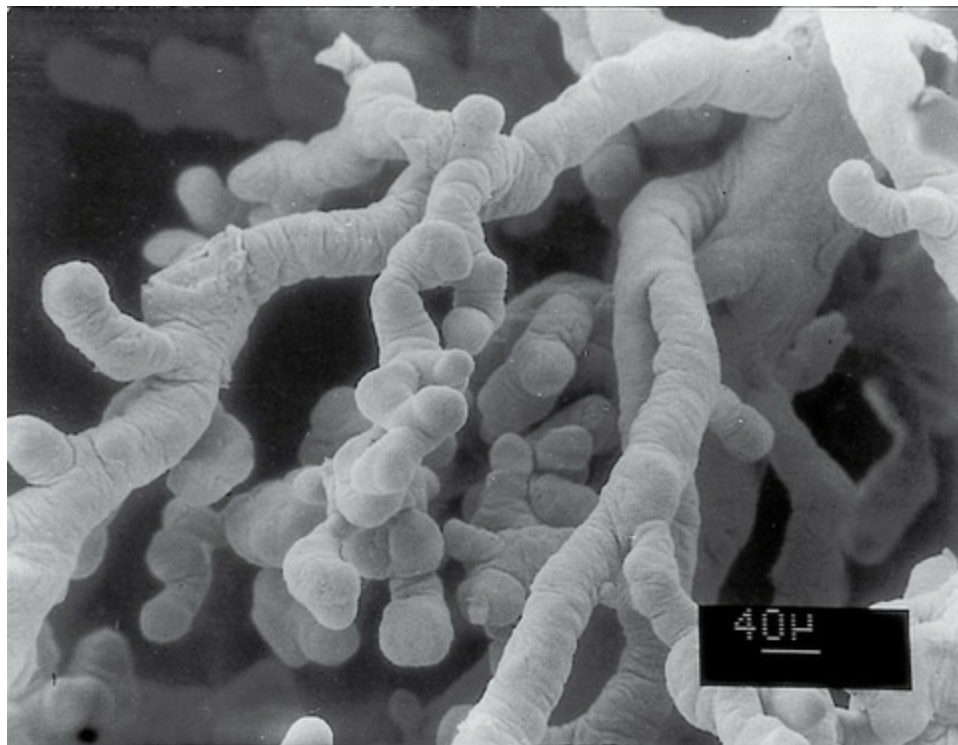


FIG. 7.12 Micrografia eletrônica de varredura de vilosidades longas, intermediárias e terminais em forma de botão (flutuantes) de uma placenta normal em fase próxima ao final da gestação. (De Benirschke K, Kaufmann P: Pathology of the human placenta, ed 2, New York, 1990, Springer).

O núcleo das vilosidades é coberto por uma camada contínua de sinciciotrofoblasto, com o número mínimo de células citotrofoblásticas abaixo dela. A superfície do sinciciotrofoblasto é coberta por um número imenso de microvilosidades (> 1 bilhão/cm² a termo), o que aumenta imensamente a área total de superfície da placenta (**Fig. 7.13**). O tamanho e a densidade das microvilosidades não são constantes, mas alteram com o aumento da idade da placenta e as diferentes condições ambientais. Em condições de má nutrição materna ou de transporte de oxigênio prejudicado, há aumento na proeminência das microvilosidades. Uma adaptação ineficiente das microvilosidades às condições adversas pode levar os recém-nascidos a apresentarem um baixo peso ao nascer.

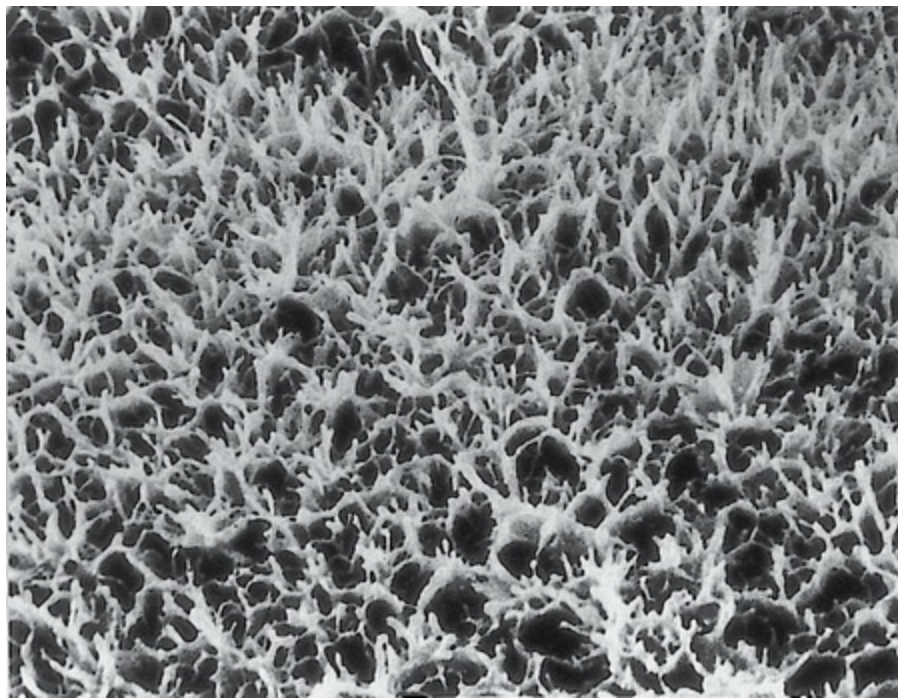


FIG. 7.13 Micrografia eletrônica de varredura da superfície do sinciciotrofoblasto de uma placenta humana na 12^a semana de gestação. As numerosas vilosidades aumentam a superfície de absorção da placenta. (x9000). (Cortesia de S. Bergström, Uppsala, Sweden).

A superfície trofoblástica não é homogênea, mas parece estar organizada em territórios. Dentre os muitos componentes funcionais da superfície microvilosa estão (1) os numerosos sistemas de transporte de substâncias que vão desde os íons a macromoléculas, (2) receptores hormonais e para fatores de crescimento, (3) enzimas e (4) numerosas proteínas com funções ainda pouco conhecidas. A superfície da placenta é deficiente ou não apresenta os principais antígenos de histocompatibilidade, cuja ausência presumivelmente desempenha um papel na proteção contra a rejeição imunológica materna do feto e das membranas fetais. Para manter o seu papel ativo na síntese e no transporte, o sinciciotrofoblasto é bem suprido com uma alta densidade e uma grande variedade de organelas subcelulares.

Fisiologia da Placenta

O transporte de substâncias entre a placenta e o sangue materno que a banha é facilitado pela grande área de superfície da placenta, que se expande a partir de 5 m², com 28 semanas até cerca de 11 m² a termo. Cerca de 5% a 10% da superfície da placenta humana é composta de áreas dispersas onde a barreira entre o sangue fetal e materno é extremamente fina, medindo apenas alguns micrômetros. Essas áreas, por vezes chamadas de **placas epiteliais**, são, aparentemente, adaptações morfológicas destinadas a facilitar a difusão de substâncias entre as circulações materna e fetal (**Fig. 7.14**).

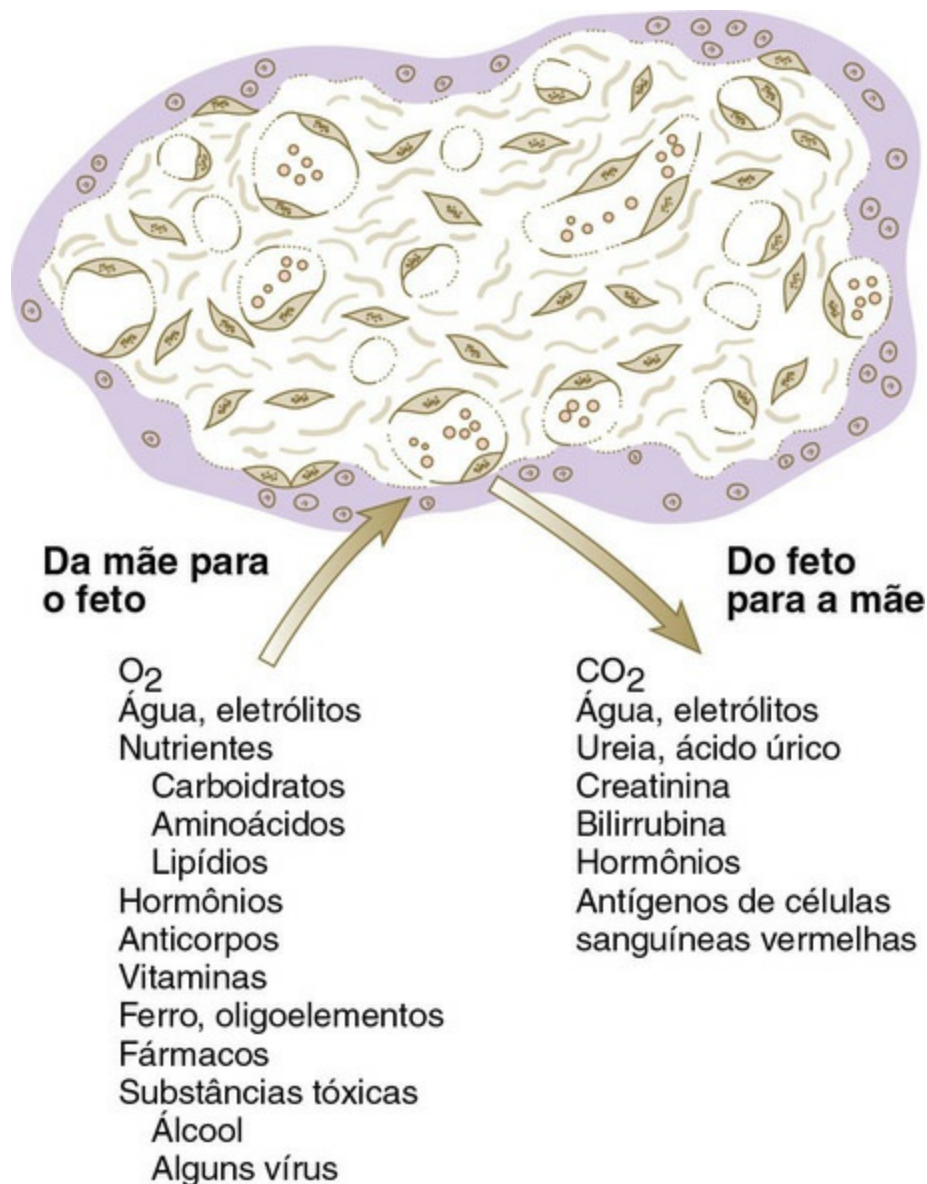


FIG. 7.14 Troca de substâncias através da placenta entre a circulação fetal e a materna.

A transferência de substâncias ocorre em ambos os sentidos através da placenta. A maior parte das substâncias transferidas da mãe para o feto consiste em oxigênio e nutrientes. A placenta representa o meio para a eliminação final de dióxido de carbono e de outros resíduos fetais na circulação materna. Sob determinadas circunstâncias, outras

substâncias, algumas delas prejudiciais, podem ser transferidas através da placenta. A **Correlação Clínica 7.2** descreve a transferência placentária anormal.

Correlação clínica 7.2 Transferência Placentária Anormal

A placenta é permeável a substâncias que podem ser prejudiciais para o embrião. Inúmeras substâncias ingeridas pela mãe atravessam facilmente a barreira placentária. Algumas podem causar defeitos congênitos graves se atingirem o embrião durante períodos críticos da morfogênese. (Alguns exemplos clássicos destes são descritos no **Capítulo 8**.) A placenta é altamente permeável ao álcool e o excesso de ingestão de álcool pela mãe pode produzir a **síndrome alcoólica fetal** (p. 146). Bebês nascidos viciados em heroína ou *crack* são comuns na sociedade contemporânea.

Além das drogas, certos agentes infecciosos podem penetrar a barreira placentária e infectar o feto. Alguns agentes (p. ex., o vírus da rubéola) podem causar defeitos de nascimento se infectarem o embrião em períodos críticos de desenvolvimento. Normalmente, as bactérias não podem penetrar a barreira placentária. Alguns vírus que comumente podem infectar o feto são o vírus da rubéola, o citomegalovírus, o poliovírus, o vírus da varicela, o vírus da varíola, o vírus da imunodeficiência humana e vírus Cocksackie. O espiroqueta *Treponema pallidum*, causador da sífilis, pode causar infecções fetais devastadoras. O protozoário parasita *Toxoplasma gondii* pode atravessar a barreira placentária e causar defeitos de nascimento.

Transferência Celular e Incompatibilidade de Rh

Pequenas quantidades de células de sangue fetal frequentemente escapam para a circulação materna, através de pequenos defeitos na vascularização da placenta, ou por meio de hemorragia no momento do nascimento. Se os eritrócitos fetais são positivos para o antígeno Rh, e a mãe é Rh negativo, a presença de eritrócitos fetais na circulação materna pode estimular a formação de anticorpos anti-Rh pelo sistema imunitário da mãe. O feto na primeira gravidez é geralmente poupado dos efeitos do anticorpo materno (frequentemente porque não foi formado em quantidades suficientes), mas em gravidezes subsequentes, fetos Rh-positivos são atacados pelos anticorpos anti-Rh maternos, que passam para a corrente sanguínea do feto. Este anticorpo causa hemólise dos eritrócitos fetais Rh-positivos, e o feto desenvolve a **eritroblastose fetal**, também conhecida como **doença hemolítica**. Em casos graves, a bilirrubina, liberada pelas células vermelhas lisadas do sangue, provoca o acúmulo de água no feto (**hidropsia fetal**), acompanhado de icterícia e danos cerebrais, além da anemia. Quando reconhecida, esta condição é tratada por transfusões de sangue Rh negativo de qualquer doador para o feto ou para o recém-nascido. Uma indicação da gravidade desta doença pode ser adquirida através da análise do líquido amniótico.

Os gases, principalmente o oxigênio da mãe e o dióxido de carbono do feto, atravessam facilmente a barreira placentária por difusão. A quantidade de troca é mais limitada pelo fluxo de sangue do que através da eficiência da difusão. A placenta também é permeável

ao monóxido de carbono e muitos anestésicos inalatórios. Os anestésicos inalatórios podem interferir com a transição do recém-nascido para funções independentes (p. ex., a respiração), se estes agentes forem usados durante o parto. Tal como os gases, a água e os eletrólitos são prontamente transferidos através da placenta. As taxas de transferência são modificadas pela pressão osmótica coloidal, no caso de água, e pelo funcionamento dos canais iônicos, no caso dos eletrólitos. Os resíduos fetais (p. ex., ureia, creatinina, bilirrubina) são transferidos rapidamente através da placenta da circulação fetal para o sangue materno que banha as vilosidades. Embora a placenta seja altamente permeável a certos nutrientes, tal como a glicose, que é a principal fonte de energia para o feto, a placenta é consideravelmente menos permeável à frutose e vários dissacarídeos comuns. Os aminoácidos são transportados pela placenta, por meio da ação de receptores específicos. Ocorre certo grau de transferência de ácidos graxos maternos livres, mas é necessário aprender mais sobre o mecanismo de transferência. As vitaminas, especialmente as solúveis em água, são transferidas da circulação materna para a fetal.

Os hormônios esteroides atravessam a barreira placentária a partir do sangue materno. Os recém-nascidos do sexo masculino mostram evidências dos efeitos da exposição a hormônios sexuais maternos. O utrículo prostático, o rudimento vestigial do primórdio uterino (dutos paramesonéfricos fusionados [p. 394]), é ligeiramente aumentado em meninos recém-nascidos. Por outro lado, os fetos femininos expostos à testosterona ou certas progestinas sintéticas (especialmente durante os anos 1950 e 1960, antes dos efeitos serem reconhecidos) sofrem uma masculinização da genitália externa. Hormônios proteicos são, em geral, de difícil transporte através da placenta, embora os sintomas do diabetes materno possam ser reduzidos ao final da gestação devido à insulina produzida pelo feto. Hormônios da tiroide materna apresentam um acesso lento ao feto.

Algumas proteínas são transferidas muito lentamente através da placenta, principalmente por meio de pinocitose (captação através de vesículas delimitadas por membrana nas células). É de grande importância a transferência de anticorpos maternos, principalmente da imunoglobulina da classe G (IgG). Devido ao seu sistema imunológico imaturo, o feto produz apenas pequenas quantidades de anticorpos. A transmissão transplacentária de anticorpos IgG começa por volta de 12 semanas e aumenta progressivamente ao longo do tempo, com a maior taxa de transferência de anticorpo ocorrendo depois de 34 semanas. Por esta razão, os bebês prematuros não recebem níveis totalmente protetores de anticorpos maternos. A transferência de anticorpos a partir da mãe fornece imunidade passiva ao recém-nascido contra determinadas doenças comuns na infância, como a varíola, a difteria e o sarampo, até que o sistema imunológico do recém-nascido comece a funcionar mais eficientemente.

Outra proteína materna, a transferrina, é importante porque, como o seu nome indica, ele transporta o ferro para o feto. A superfície da placenta contém receptores específicos para esta proteína. O ferro aparentemente é dissociado de sua transferrina carreadora na superfície da placenta e, em seguida, é ativamente transportado para os tecidos fetais.

Síntese e Secreção de Hormônios Placentários

A placenta, especificamente o sincitiotrofoblasto, é um importante órgão endócrino durante a maior parte da gravidez. Ele produz hormônios proteicos e esteroides.

O primeiro hormônio proteico produzido é a **gonadotrofina coriônica humana (HCG)**, que é responsável por manter o corpo lúteo e sua produção de estrogênios e de progesterona. Com a síntese de HCG começando mesmo antes do implante, a presença deste hormônio na urina materna é a base para muitos testes comuns de gravidez. O pico de produção de HCG ocorre aproximadamente na oitava semana de gestação e depois diminui gradativamente. Ao final do primeiro trimestre, a placenta produz progesterona e estrogênios suficientes para que a gravidez possa ser mantida mesmo se o corpo lúteo for removido cirurgicamente. A placenta pode sintetizar progesterona de maneira independente, a partir de precursores de acetato e de colesterol, mas ela não contém o aparato enzimático completo para a síntese de estrogênios. Para o estrogênio a ser sintetizado, a placenta deve atuar em harmonia com a glândula adrenal fetal e, possivelmente, com o fígado; estas estruturas possuem as enzimas que a placenta não tem.

Outro hormônio proteico placentário é a **somatomamotrofina coriônica**, às vezes chamada de **lactogênio placentário humano**. Com uma estrutura semelhante à do hormônio do crescimento humano, ele influencia o crescimento, a lactação e o metabolismo de carboidratos e lipídios. A placenta também produz pequenas quantidades de **tireotrofina coriônica** e **corticotrofina coriônica**. Quando secretados na corrente sanguínea materna, alguns hormônios placentários estimulam mudanças no metabolismo e na função cardiovascular da mãe. Estas alterações asseguram que os tipos e as quantidades apropriados de nutrientes e substratos fundamentais cheguem à placenta para o transporte até o feto.

Um bom exemplo de hormônio placentário que influencia a mãe é o **hormônio de crescimento placentário humano**. Este hormônio, que difere em 13 aminoácidos do hormônio de crescimento pituitário, é produzido pelo sincitiotrofoblasto. O hormônio de crescimento placentário não é detectável no soro fetal, embora ele pareça influenciar o crescimento placentário de modo parácrino. Este hormônio fetal exerce um profundo efeito sobre a mãe. Durante as primeiras 15 a 20 semanas de gravidez, o hormônio do crescimento da pituitária materna é a principal forma presente na circulação materna, mas a partir de 15 semanas até o nascimento, o hormônio do crescimento placentário substitui gradativamente o hormônio do crescimento da pituitária materna, até que o hormônio de origem materna torne-se indetectável no soro da mãe. A principal função deste hormônio parece ser a regulação dos níveis de glicose no sangue materno de modo a assegurar que o feto tenha um fornecimento adequado de nutrientes. A secreção do hormônio de crescimento placentário é estimulada por baixos níveis maternos de glicose. Os níveis elevados do hormônio estimulam então a gliconeogênese no fígado e em outros órgãos maternos, aumentando, assim, o fornecimento de glicose disponível para uso fetal.

Em certos aspectos, a placenta duplica o sistema de controle multinível que regula a produção de hormônios no corpo após o parto. As células do citotrofoblasto produzem um homólogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), tal como é normalmente

feito pelo hipotálamo. O GnRH passa para o sinciciotrofoblasto, onde ele, juntamente com certos peptídeos opioides e seus receptores (que foram identificados no sinciciotrofoblasto), estimula a liberação de HCG a partir do sinciciotrofoblasto. Os peptídeos opioides e seus receptores também estão envolvidos na liberação de somatomamotrofina coriônica pelo sinciciotrofoblasto. Finalmente, o HCG parece estar envolvido na regulação da síntese e liberação de esteroides placentários a partir do sinciciotrofoblasto.

Além dos hormônios, a placenta produz uma grande variedade de outras proteínas que têm sido identificadas principalmente imunologicamente. As funções de muitas das proteínas da placenta que foram descobertas são ainda pouco compreendidas.

Imunologia da Placenta

Um dos principais mistérios da gravidez é o porquê de o feto e a placenta, que são imunologicamente distintos da mãe, não serem reconhecidos como tecidos estranhos e rejeitados pelo sistema imunológico da mãe (a rejeição imunológica dos tecidos estranhos normalmente ocorre pela ativação de linfócitos citotóxicos, mas as respostas imunes humorais também podem ocorrer). Apesar de considerável pesquisa, a resposta para esta pergunta ainda é desconhecida. Várias explicações gerais têm sido sugeridas para explicar a tolerância incomum da mãe à presença prolongada do embrião imunologicamente estranho durante a gravidez.

A primeira possibilidade é que os tecidos fetais, especialmente aqueles da placenta, que constituem a interface direta entre o feto e a mãe, não apresentem antígenos estranhos para o sistema imunológico da mãe. Até certo ponto, esta hipótese é verdadeira, pois nem o sinciciotrofoblasto nem o citotrofoblasto não viloso (**capa citotrofoblástica**) expressam as duas principais classes de antígenos de histocompatibilidade maior que desencadeiam a resposta imune do hospedeiro na rejeição de enxertos teciduais estranhos característicos (p. ex., um transplante renal). Estes antígenos estão presentes, no entanto, nas células do feto e nos tecidos estromais da placenta. A expressão de antígenos de histocompatibilidade menor (p. ex., o antígeno HY de fetos masculinos [[Capítulo 16](#)]) segue um padrão similar. No entanto, outros antígenos menores são expressos em tecidos trofoblásticos. Além disso, por causa de interrupções na barreira da placenta, células sanguíneas vermelhas e brancas fetais são frequentemente encontradas circulando no sangue materno (além disso, as células maternas podem colonizar o feto). Estas células devem ser capazes de sensibilizar o sistema imunológico da mãe.

Uma segunda grande possibilidade é que o sistema imunológico da mãe seja paralisado de alguma forma durante a gravidez, para que ele não reaja com os antígenos fetais aos quais ele é exposto. No entanto, a mãe é capaz de gerar uma resposta imunológica a infecções ou enxertos de tecidos estranhos. Ainda existe a possibilidade de uma repressão seletiva da resposta imunológica aos antígenos fetais, embora a resposta de incompatibilidade de Rh mostre que isto nem sempre é verdade.

Uma terceira possibilidade é de que as barreiras decíduais locais evitem tanto o

reconhecimento imunológico do feto pela mãe quanto a chegada das células imunológicas competentes da mãe até o feto. Novamente, existem evidências do funcionamento de uma barreira imunológica decidual, mas em um número significativo de casos, sabe-se que a barreira pode ser violada por trauma ou doença.

Uma quarta possibilidade é que as moléculas formadas na superfície da placenta fetal sejam capazes de inativar as células T ou outras células imunológicas localmente que poderiam rejeitar o embrião ou que poderiam paralisar a resposta imunológica celular local. Em camundongos, a inativação de um regulador do complemento resulta na rejeição imunológica do feto. Ainda não se sabe se um sistema semelhante atua durante a gravidez humana.

Atualmente, os estudos estão sendo direcionados para condições tais como o aborto espontâneo recorrente, com a esperança de encontrar novas pistas para as complexas interrelações imunológicas entre o feto e a mãe. O que está bastante claro é que esta não é uma relação simples. No entanto, a solução para este problema pode fornecer informações que podem ser aplicadas ao problema de redução da rejeição do organismo hospedeiro aos transplantes de tecidos e órgãos.

A Placenta após o Nascimento

Cerca de 30 minutos após o nascimento, a placenta, as membranas embrionárias e o remanescente do cordão umbilical, juntamente com a maior parte da decídua materna, são expelidos do útero como **secundinas**. A superfície fetal da placenta é lisa, brilhante e acinzentada por causa do âmnio que recobre o lado fetal da placa coriônica. A superfície materna apresenta cor vermelho-escuro e pode ser pontuada com coágulos de sangue. Além disso, ela deve ser examinada com cuidado, visto que, se um cotilédone estiver ausente e ficar retido na parede uterina, ele poderia causar uma grave hemorragia pós-parto. O reconhecimento de certos tipos de doenças da placenta pode fornecer pistas valiosas para os fatores intrauterinos que podem afetar o bem-estar do recém-nascido (**Correlação Clínica 7.3**).

Correlação clínica 7.3 Condições Patológicas da Placenta

As condições patológicas placentárias cobrem um amplo espectro, que vai desde anormalidades no local de implantação até neoplasia e infecções bacterianas significativas. Muito pode ser aprendido sobre o histórico passado e as perspectivas futuras de um recém-nascido através do exame da placenta. Este quadro trata apenas dos aspectos dos distúrbios placentários que são relevantes para os mecanismos de desenvolvimento.

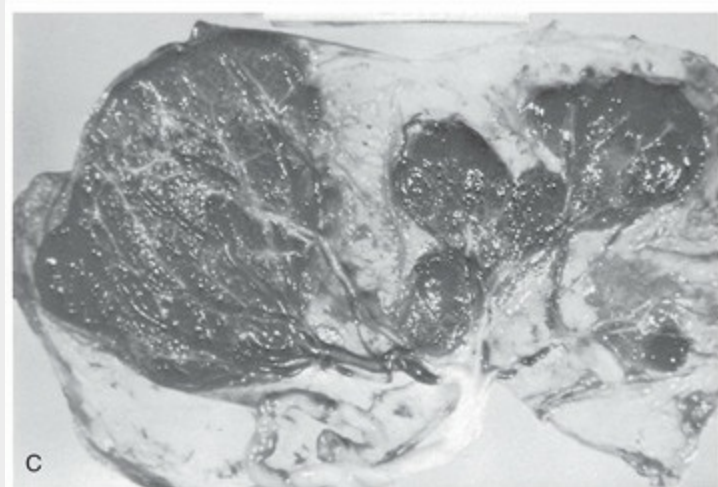
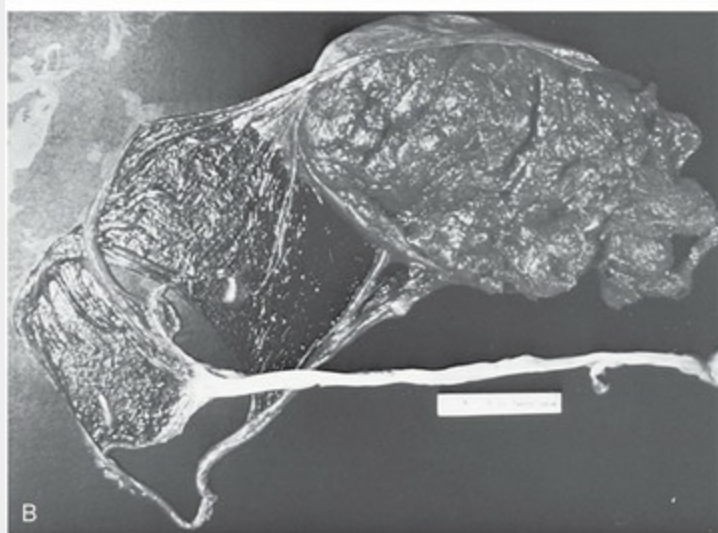
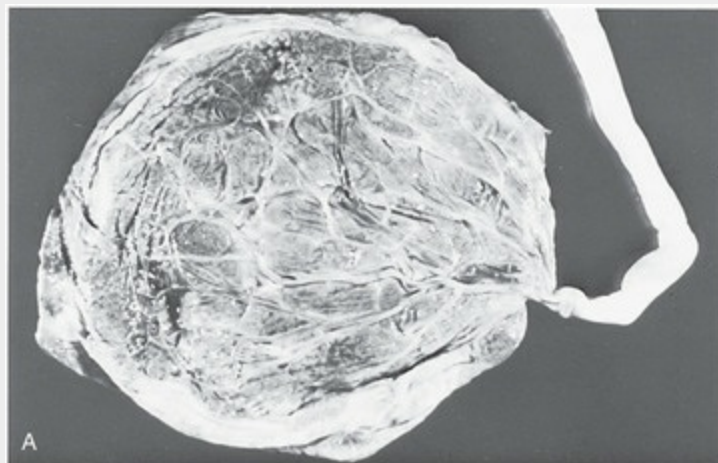
Locais de Implantação Anormais

Um local de implantação anormal dentro da cavidade uterina é conhecido como **placenta prévia** (a gravidez ectópica é abordada no **Capítulo 3**). Quando parte da placenta cobre a saída cervical da cavidade uterina, sua presença é um obstáculo mecânico no canal de

parto. Além disso, a hemorragia, que pode ser fatal para o feto ou para a mãe, é uma consequência comum de placenta prévia, como resultado da separação prematura de parte da placenta do útero.

Anomalias Gerais da Placenta

Muitas variações na forma da placenta já foram descritas, mas poucas parecem ter um significado funcional. Uma variante envolve uma fixação marginal em vez de central do cordão umbilical (**Fig. 7.15A**). Se o cordão umbilical adere às membranas lisas fora dos limites da própria placenta, a condição é conhecida como **inserção velamentosa** do cordão umbilical (**Fig. 7.15B**).



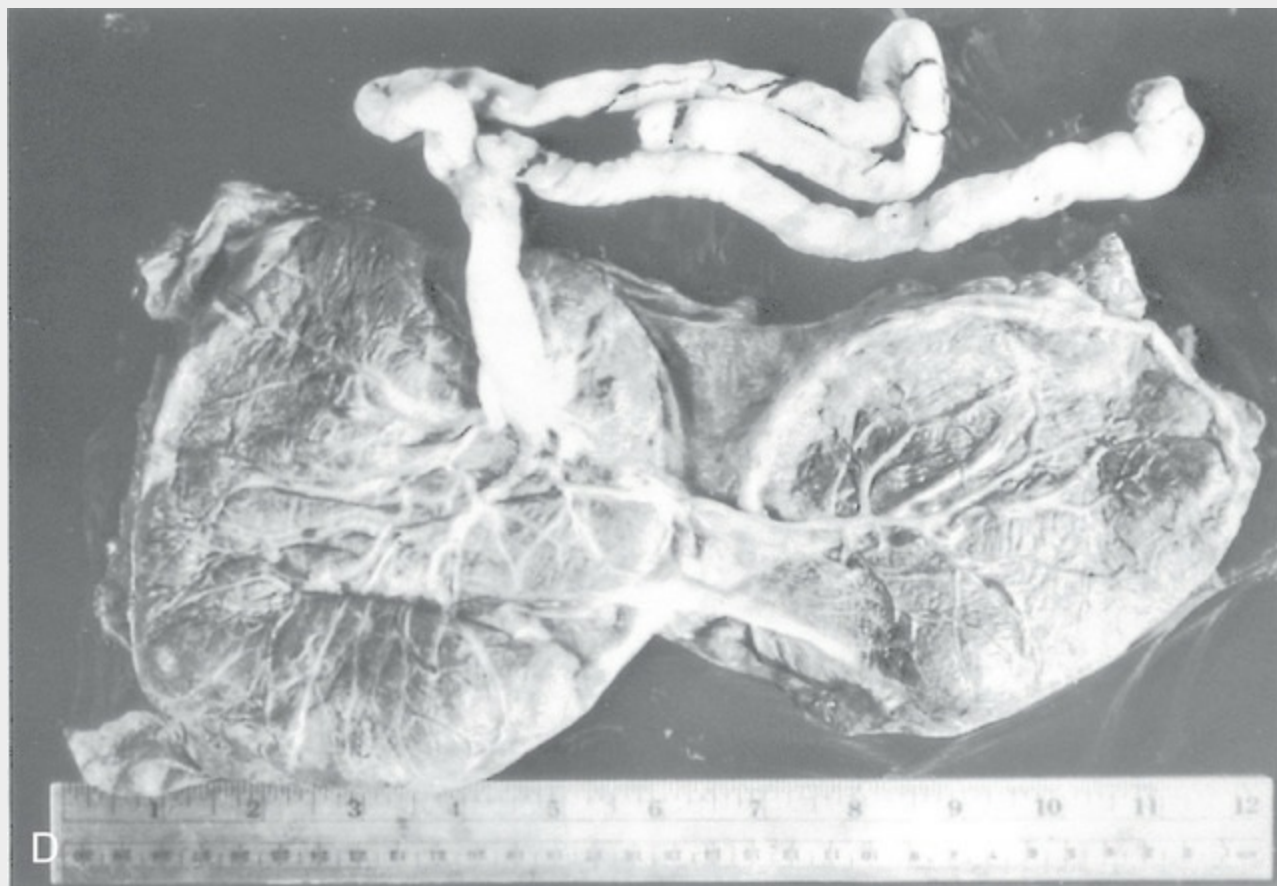


FIG. 7.15 Variações na forma da placenta.

A, Inserção marginal do cordão umbilical. **B**, Inserção velamentosa do cordão umbilical. **C**, Placenta com lóbulos acessórios (sucenturiada). **D**, Placenta completamente bilobada. (De Naeye RL: Disorders of the placenta, fetus, and neonate, St Louis, 1992, Mosby).

A placenta, em si, pode ser subdividida em **lobos acessórios** (Fig. 7.15C). Ela também pode ser completamente dividida em duas partes, com uma membrana lisa entre elas (Fig. 7.15D).

Mola Hidatiforme

A mola hidatiforme é uma condição não invasiva na qual muitas das vilosidades coriônicas são caracterizadas por inchaços nodulares, que lhes dão uma aparência semelhante a cachos de uvas. Geralmente, a maior parte das vilosidades superficiais da placenta assume esta aparência e, além disso, o embrião está ausente ou não é viável (Fig. 7.16). As vilosidades não mostram nenhuma evidência de vascularização.

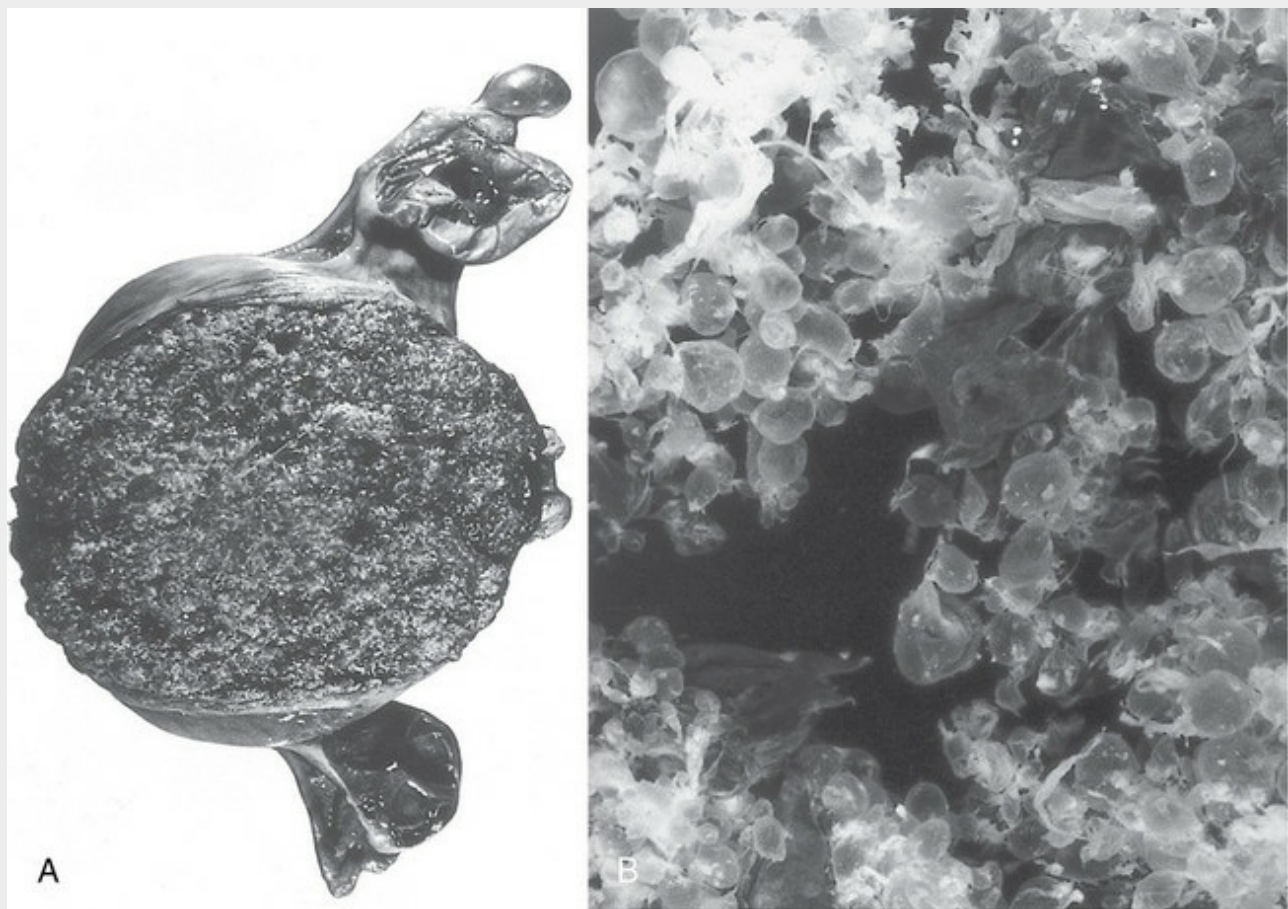


FIG. 7.16 **A**, Útero distendido contendo uma mola hidatiforme. Os ovários (acima e abaixo) contêm cistos teca-luteínicos bilaterais. **B**, Maior aumento mostrando as vilosidades inchadas. (**A**, De Benirschke K, Kaufmann P: Pathology of the human placenta, ed 2, New York, 1990, Springer; **B**, Cortesia de K. Benirschke, San Diego).

A análise genética determinou que as molas hidatiformes representam os resultados do *imprinting* paterno no qual o pró-núcleo feminino do ovo não participa no desenvolvimento ([Capítulo 3](#)). Em vez disso, o material cromossômico é derivado de dois espermatozoides que tenham penetrado o ovo ou por duplicação de um único pró-núcleo do espermatozoide dentro do ovo. Os cromossomos das molas hidatiformes são derivados paternalmente do 46,XX, porque o número de genes letais em embriões 46,YY não é compatível com a sobrevivência dos tecidos.

Coriocarcinoma

Coriocarcinomas são tumores malignos derivados de citotrofoblasto e sinciciotrofoblasto embrionários. Estes tumores são altamente invasivos para os tecidos deciduais e os vasos sanguíneos maternos. Tal como acontece com as molas hidatiformes, a maioria dos coriocarcinomas contém apenas cromossomos derivados paternalmente e são produtos de *imprinting* paterno.

Biópsia de Vilosidade Coriônica

Às vezes são realizadas biópsias de vilosidade coriônica durante a segunda metade do segundo mês embrionário, em vez de se retirar uma amostra do líquido amniótico. Com o auxílio de uma ultrassonografia, a biópsia das vilosidades coriônicas é obtida para análise de possíveis alterações cromossômicas ou para o diagnóstico de certos distúrbios

Placenta e Membranas em Gestações Múltiplas

Várias configurações diferentes da placenta e das membranas extraembrionárias são possíveis nas gestações múltiplas. Os gêmeos dizigóticos ou gêmeos monozigóticos resultantes da separação completa de blastômeros no início da clivagem podem ter placentas e membranas completamente distintas, se os dois embriões se implantarem em locais distantes na parede uterina ([Fig. 7.17A](#)). Contrariamente, se os locais de implantação forem mais próximos, as placentas e os córions (que foram inicialmente separados na implantação) podem fundir-se, embora os sistemas vasculares dos dois embriões permaneçam separados ([Fig. 7.17B](#)).

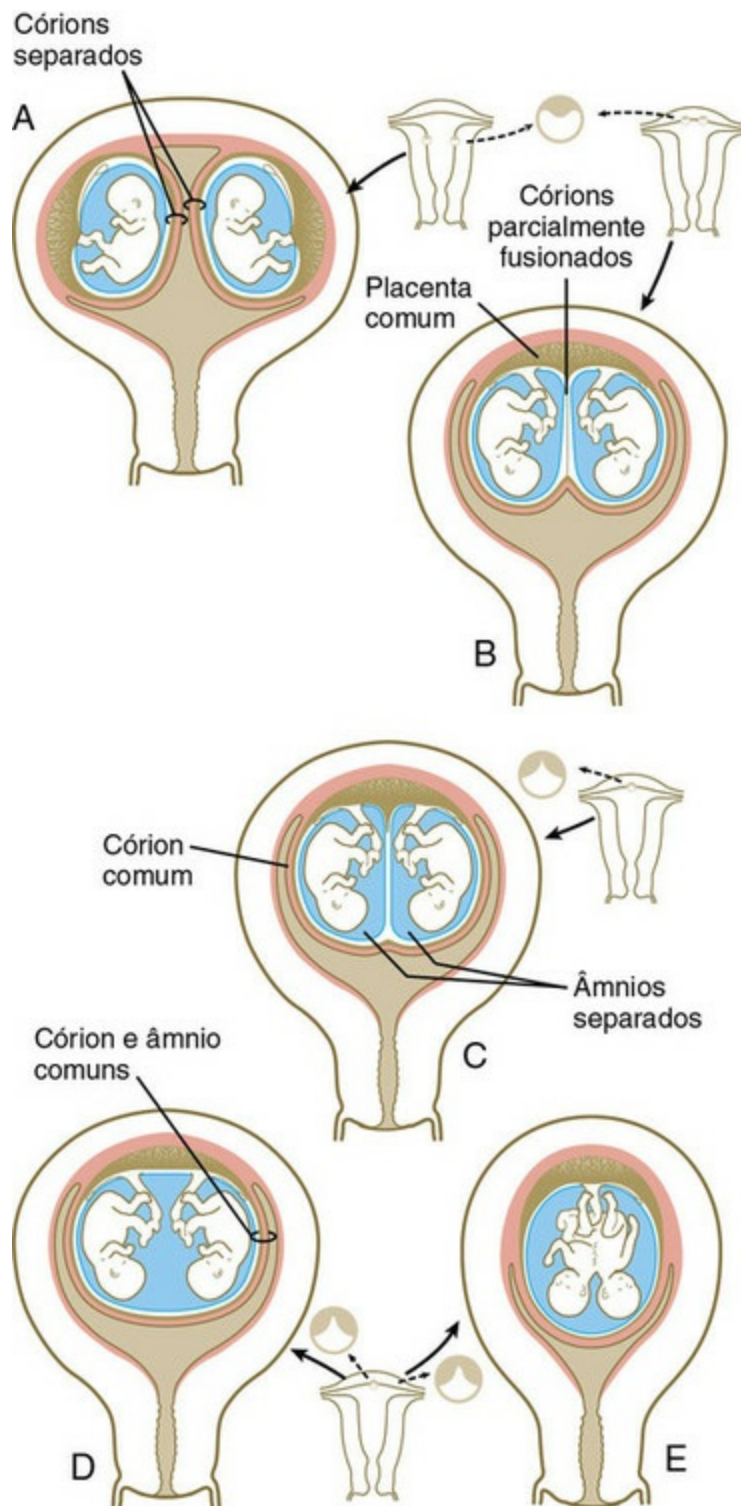


FIG. 7.17 Membranas extraembrionárias em gravidezes múltiplas.

A, Membranas completamente separadas em gêmeos dizigóticos ou completamente separadas em gêmeos monozigóticos. **B,** Placenta comum fusionada, âmnios separados e córions parcialmente fusionados. **C,** Placenta comum com vasos separados ou vasos fusionados comuns e âmnios separados incluídos no córion comum. **D e E,** Placenta e cavidade amniótica comuns em gêmeos separados ou siameses.

Quando gêmeos monozigóticos se formam pela divisão da massa celular interna do blastocisto, é normal ter uma placenta comum e um córion comum, mas dentro do córion cada um dos embriões gêmeos se desenvolve dentro de âmnios separados (Fig. 7.17C). Neste caso, podem existir sistemas vasculares separados ou fundidos no interior da placenta comum. Quando os sistemas vasculares são fundidos, um gêmeo pode receber uma maior proporção do fluxo sanguíneo placentário do que o outro (síndrome de

transfusão feto-fetal). Esta situação pode resultar em uma atrofia de leve a grave no crescimento do embrião que recebe a menor quantidade de sangue a partir da placenta. O embrião cujo suprimento sanguíneo é prejudicado é frequentemente muito deformado e vulgarmente chamado de **monstro acárdico** (Fig. 7.18).

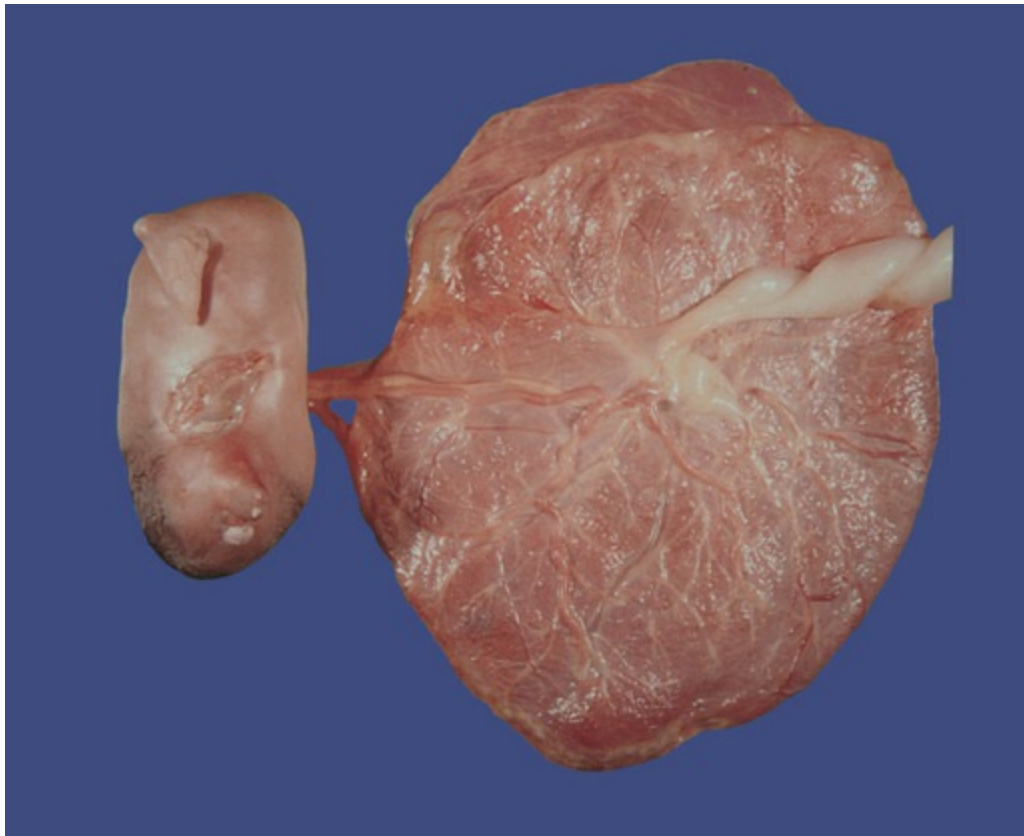


FIG. 7.18 Placenta de gêmeos fusionados com um cordão umbilical emergindo do seu centro e se conectando a um feto anatomicamente normal (*direita*). Um monstro acárdico amorfo à *esquerda*. Esta condição está relacionada com um sifonamento do sangue por uma circulação comum do embrião acárdico com o outro embrião. (Fotografia 7702 de Arey-Depeña Pediatric Pathology Photographic Collection, Human Development Anatomy Center, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.).

Em gêmeos siameses e, raramente, em gêmeos monozigóticos com uma separação mínima da massa celular interna, os embriões se desenvolvem dentro de um único âmnio e um único córion e têm uma placenta comum com um suprimento de sangue comum (Fig. 7.17D e E). Estas e as condições descritas anteriormente podem ser determinadas através do exame das membranas das secundinas. Previamente, acreditava-se que seria possível determinar se os gêmeos eram monozigóticos ou dizigóticos pelo simples exame das membranas. Embora na maioria dos casos pudesse ser feita uma inferência correta, este método é sujeito a falhas. Outros métodos, que vão desde a simples observação do gênero, cor dos olhos, dos padrões de impressão digital para determinação do tipo sanguíneo ou mesmo impressão digital genética, devem ser usados para uma determinação definitiva. Na era atual de transplante de órgãos e células, pode ser vital saber se os gêmeos são monozigóticos, no caso de haver o desenvolvimento de uma condição que possa ser tratada com um transplante.

Caso Clínico

O obstetra de uma mulher de 32 anos observa que seu ganho de peso durante o final da gravidez é excessivo. Pelo menos parte do seu ganho de peso parece ser o resultado de um volume maior do que o normal de fluido amniótico. A paciente mora em uma área rural remota, longe de um centro de imagens. A amniocentese é realizada, e o relatório do laboratório indica a presença de um nível elevado de α -fetoproteína no fluido amniótico. O obstetra está preocupado que esta gravidez não resulte em um parto único normal.

De que condições o obstetra suspeita e por quê?

A Atresia de esôfago

B Agenesia renal

C Trigêmeos

D Anencefalia

E Placenta prévia

Resumo

- As membranas extraembrionárias consistem em córion (a combinação do trofoblasto com o mesoderme extraembrionário subjacente), âmnio, saco vitelino e alantoide.
- O âmnio, uma membrana fina revestida com mesoderme, cresce para delimitar o embrião como um balão. Este é preenchido com um fluido transparente, que é gerado a partir de diversas fontes, tal como a pele fetal, o próprio âmnio, os rins fetais e possivelmente os vasos fetais. A termo, o volume de líquido amniótico se aproxima de 1 L. O líquido amniótico é removido por troca através da membrana amniótica e por deglutição pelo feto.
- O saco vitelino é uma estrutura ventral, revestida por endoderme, que não apresenta uma função nutritiva em embriões de mamíferos. Ilhotas sanguíneas na parede mesodérmica do saco vitelino formam células do sangue e os primeiros vasos. As células germinativas primordiais são reconhecíveis na parede do saco vitelino, mas elas se originam do mesoderme extraembrionário na base do alantoide.
- O alantoide é um pequeno divertículo revestido por endoderme, do lado de fora da porção ventral do intestino posterior. Este não apresenta uma função direta de respiração ou armazenamento de resíduos em seres humanos. Estas funções são realizadas pela placenta e pelos vasos umbilicais que surgem em conjunto com o alantoide.
- As vilosidades coriônicas se formam como projeções externas do trofoblasto. As vilosidades primárias consistem em projeções compostas apenas do trofoblasto. Quando se forma um núcleo mesenquimal dentro de uma vilosidade, esta passa a ser uma vilosidade secundária, e quando o mesênquima se torna vascularizado, a vilosidade se torna uma vilosidade terciária. Com o amadurecimento das vilosidades, o citotrofoblasto em algumas vilosidades cresce através do sinciciotrofoblasto como colunas de células citotrofoblásticas e faz contato com o tecido endometrial materno. O citotrofoblasto continua a crescer ao redor do córion, em todo o espaço preenchido com sangue, para formar uma capa citotrofoblástica, que é a interface direta entre os tecidos fetal e materno. As vilosidades que fazem contato direto com os tecidos maternos são as vilosidades de ancoragem; as vilosidades que não fazem tal contato são as vilosidades flutuantes. Devido ao fato de as vilosidades coriônicas flutuarem em uma piscina de sangue materno, a placenta humana é designada como placenta hemocorial.
- Estimuladas pelo embrião em implantação, as células estromais do endométrio sofrem a reação decidual. Os tecidos maternos que são perdidos durante o parto formam, coletivamente, a decídua. A decídua basal se encontra subjacente à placenta; a decídua capsular circunda a parte restante do córion como uma cápsula; as porções da parede uterina não ocupadas pelo córion fetal formam a decídua parietal. Com o amadurecimento do córion fetal, ele se subdivide no córion liso, no qual as vilosidades regridem, e no córion frondoso, que é a região do córion mais próxima dos tecidos basais do endométrio. O córion frondoso, por fim, se desenvolve formando a placenta.

A placenta madura consiste na parede do córion (placa coriônica) e em numerosas vilosidades que se projetam a partir dele. A superfície fetal da placenta é lisa e brilhante devido à presença da membrana amniótica. A superfície materna é opaca e lobulada, com cotilédones de inúmeras vilosidades da placenta e seus ramos. O cordão umbilical (anteriormente o pedúnculo do embrião) se insere no meio da placenta. O sangue do feto chega até a placenta através das artérias umbilicais. Estas artérias se ramificam em inúmeros pequenos vasos que terminam em alças capilares nas extremidades das vilosidades da placenta. Lá, oxigênio, nutrientes e resíduos são trocados entre os sangues fetal e materno, que banham as vilosidades. O sangue fetal retorna para o corpo do feto maduro através de uma única veia umbilical. O sangue materno, que sai das artérias espiraladas abertas do endométrio, banha as vilosidades placentárias.

A transferência de substâncias do sangue fetal para o materno deve ocorrer através do endotélio dos vasos capilares do feto, da lâmina basal e dos tecidos trofoblásticos antes de atingir o sangue materno. A transferência de substâncias é feita através de mecanismos passivos e ativos. Além das substâncias normais, o álcool, certas drogas e alguns agentes infecciosos, podem passar do sangue materno para a circulação fetal e interferir com o desenvolvimento normal. Se o feto for Rh positivo e a mãe for Rh negativo, os anticorpos anti-Rh maternos de uma gravidez anterior podem passar para o feto e causar eritroblastose fetal.

A placenta produz uma grande variedade de hormônios, muitos dos quais são normalmente sintetizados no hipotálamo e na glândula pituitária anterior. O primeiro hormônio liberado é o HCG, que é a base de muitos testes de gravidez. Os outros hormônios placentários são a somatomamotrofina coriônica (lactogênio placentário humano), os hormônios esteroides, o hormônio de crescimento placentário humano, a tireotrofina coriônica e a corticotrofina.

Os tecidos fetais e placentários são imunologicamente diferentes dos tecidos maternos, mas a placenta e o feto não são imunologicamente rejeitados. A razão é ainda desconhecida, mas algumas explicações envolvem uma antigenicidade reduzida dos tecidos trofoblásticos, a paralisação do sistema imunológico da mãe durante a gravidez e as barreiras imunológicas locais entre o feto e a mãe.

A placenta é retirada cerca de 30 minutos após a expulsão do feto. A inspeção da placenta pode revelar condições patológicas placentárias, cotilédones ausentes ou o arranjo das membranas em gravidezes múltiplas. Este último dado pode ajudar a determinar se um nascimento múltiplo é monozigótico na sua origem. Os achados patológicos placentários incluem a forma bruta anormal, molas hidatiformes benignas e coriocarcinomas malignos.

Questões de Revisão

1. Na placenta madura, qual tecido fetal interage diretamente com o tecido conjuntivo uterino materno?
A Citotrofoblasto
B Sinciciotrofoblasto
C Mesoderme extraembrionário
D Células decíduais
E Nenhuma das alternativas acima
2. Que condição está relacionada com *imprinting* paterno?
A Lobos placentários acessórios
B Placenta prévia
C Oligoidrâmnio
D Artéria umbilical única
E Mola hidatiforme
3. Qual a estrutura que está relacionada com os vasos sanguíneos que entram no componente fetal da placenta?
A Decídua basal
B Alantoide
C Âmnio
D Saco vitelino
E Decídua parietal
4. Que tipo de célula invade as artérias espiraladas maternas e reduz o fluxo de sangue a partir das suas extremidades abertas?
A Células de Hofbauer
B Sinciciotrofoblasto
C Eritrócitos fetais
D Citotrofoblasto
E Epitélio amniótico
5. Que condições relacionadas às membranas extraembrionárias podem ser encontradas em úteros contendo gêmeos idênticos?

A Placenta e membrana amniótica comuns

B Placenta e córion comuns, âmnios separados

C Placentas e membranas extraembrionárias separadas

D Placenta comum, córions parcialmente fusionados

E Todas as alternativas anteriores

6. O segundo filho de uma mulher de 28 anos e Rh-negativa nasce com uma icterícia grave. Qual característica descreve, mais provavelmente, seu primeiro filho?

A Masculino

B Feminino

C Rh positivo

D Rh negativo

E Hidrâmnio

7. Por que a placenta humana é designada como sendo do tipo hemocorial?

8. Através de que camadas das vilosidades placentárias uma molécula de oxigênio deve passar para ir do sangue materno para a circulação embrionária?

9. Qual é o hormônio embrionário que serve como base para muitos testes-padrão de gravidez e por quê?

10. Por que uma mulher grávida deve tomar muito cuidado com o que ela come e bebe?

Referências

- Alsat, E., et al. Physiological role of human placental growth hormone. *Mol Cell Endocrinol.* 1998; 140:121–127.
- Aplin, J. D. Developmental biology of human villous trophoblast: current research problems. *Int J Dev Biol.* 2010; 54:323–329.
- Benirschke, K., Kaufmann, P. *Pathology of the human placenta*, ed 4. New York: Springer; 2000.
- Boyd, J. D., Hamilton, W. J. *The human placenta*. Cambridge, UK: Heffer & Sons; 1970.
- Bressan, F. F., et al. Unearthing the roles of imprinted genes in the placenta. *Placenta.* 2009; 30:823–834.
- Burton, G. J., Jauniaux, E., Charnock-Jones, D. S. The influence of the intrauterine environment on human placental development. *Int J Dev Biol.* 2010; 54:303–311.
- Chucrí, T. M., et al. A review of immune transfer by the placenta. *J Reprod Immunol.* 2010; 87:14–20.
- Coan, P. M., Burton, G. J., Ferguson-Smith, A. C. Imprinted genes in the placenta: a review. *Placenta.* 2004; 26(Suppl A):S10–S20.
- Cross, J. C., et al. Branching morphogenesis during development of placental villi. *Differentiation.* 2006; 74:393–401.
- Dallaire, L., Potier, M. Amniotic fluid. In: Milunsky A., ed. *Genetic disorders and the fetus*. New York: Plenum; 1986:53–97.
- Demir, R., et al. Classification of human placental stem villi: review of structural and functional aspects. *Microsc Res Tech.* 1997; 38:29–41.
- Dobrevá, M. P., et al. On the origin of amniotic stem cells: of mice and men. *Int J Dev Biol.* 2010; 54:761–777.
- Dzierzak, E., Robin, C. Placenta as a source of hematopoietic stem cells. *Trends Mol Med.* 2010; 16:361–367.
- El Kateb, A., Ville, Y. Update on twin-to-twin transfusion syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22:63–75.
- Enders, A. C. Trophoblast differentiation during the transition from trophoblastic plate to lacunar stage of implantation in the rhesus monkey and human. *Am J Anat.* 1989; 186:85–98.
- Faber J.J., Thornburg K.L., eds. *Placental physiology*. New York: Raven, 1983.
- Gammill, H. S., Nelson, J. L. Naturally acquired microchimerism. *Int J Dev Biol.* 2010; 54:531–543.
- Garnica, A. D., Chan, W.-Y. The role of the placenta in fetal nutrition and growth. *J Am Coll Nutr.* 1996; 15:206–222.
- Genbacev, O., et al. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science.* 1997; 277:1669–1672.
- Hunt, J. S., Pace, J. L., Gill, R. M. Immunoregulatory molecules in human placentas: potential for diverse roles in pregnancy. *Int J Dev Biol.* 2010; 54:457–467.
- Huppertz, B., Gauster, M. Mechanisms regulating human trophoblast fusion. *Adv Exp Med Biol.* 2011; 713:81–95.
- Johnson, P. M., Christmas, S. E., Vince, G. S. Immunological aspects of implantation and implantation failure. *Hum*

Reprod. 1999; 14(Suppl 2):26–36.

Juriscova, A., Detmar, J., Caniggia, I. Molecular mechanisms of trophoblast survival: from implantation to birth. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2005; 75:262–280.

Kaufmann, P. Basic morphology of the fetal and maternal circuits in the human placenta. *Contrib Gynecol Obstet*. 1985; 13:5–17.

Kaufmann, P., Burton, G. Anatomy and genesis of the placenta. In: Knobil E., Neill J.D., eds. *The physiology of reproduction*. ed 2. New York: Raven; 1994:441–484.

Kliman, H. J. Uteroplacental blood flow. *Am J Pathol*. 2000; 157:1759–1768.

Knipp, G. T., Audus, K. L., Soares, M. J. Nutrient transport across the placenta. *Adv Drug Deliv Rev*. 1999; 38:41–58.

Lavrey J.P., ed. The human placenta: clinical perspectives. Rockville, Md: Aspen, 1987.

Loke, Y. W., King, A. *Human implantation*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1995.

Maltepe, E., et al. The placenta: transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development. *J Clin Invest*. 2010; 120:1016–1025.

Marin, J. J.G., Macias, R. I.R., Serrano, M. A. The hepatobiliary-like excretory function of the placenta: a review. *Placenta*. 2003; 24:431–438.

Mold, J. E., et al. Fetal and adult hematopoietic stem cells give rise to distinct T cell lineages in humans. *Science*. 2010; 330:1695–1699.

Mold, J. E., et al. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero. *Science*. 2008; 322:1562–1565.

Morriss, F. J., Boyd, R. D.H., Mahendran, D. Placental transport. In: Knobil E., Neill J.D., eds. *The physiology of reproduction*. ed 2. New York: Raven; 1994:813–861.

Murphy, V. E., et al. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother placenta, and fetus. *Endocr Rev*. 2006; 27:141–169.

Naeye, R. L. *Disorders of the placenta, fetus and neonate*. St Louis: Mosby; 1992.

Pijnenborg, R., Vercruysse, L., Hanssens, M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta*. 2006; 27:939–957.

Quinn, L. M., Latham, S. E., Kalionis, B. The homeobox genes *Msx2* and *Mox2* are candidates for regulating epithelial-mesenchymal cell interactions in the human placenta. *Placenta*. 2000; 21(Suppl A 14):S50–S54.

Ramsey, E. M. *The placenta: human and animal*. New York: Praeger; 1982.

Red-Horse, K., et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest*. 2004; 114:744–754.

Schneider, H. The role of the placenta in nutrition of the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 164:967–973.

Sibley, C. P., Boyd, R. D.H. Mechanisms of transfer across the human placenta. In: Polin, R., Fox, W., eds. *Fetal and neonatal physiology*, 1. Philadelphia: Saunders; 1992:62–74.

Tang, Z., et al. Placental Hofbauer cells and complications of pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1221:103–108.

Zohn, I. E., Sarkar, A. A. The visceral yolk sac endoderm provides for absorption of nutrients to the embryo during neurulation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; 88:593–600.

=====

*Outros mamíferos apresentam diversos arranjos de camadas teciduais através dos quais os materiais devem passar para serem trocados entre a mãe e o feto. Por exemplo, em uma placenta epiteliocorial, que é encontrada em porcos, o componente fetal da placenta (córion) fica em contato com o epitélio uterino em vez de ser banhada no sangue materno.

*O termo “deciduum” se refere aos tecidos que são descartados no nascimento. Estes incluem os tecidos extraembrionários além das camadas superficiais do epitélio e do tecido conjuntivo endometriais.



CAPÍTULO 8

Distúrbios do Desenvolvimento: Causas, Mecanismos e Padrões

As malformações congênitas têm atraído a atenção desde os primórdios da história da humanidade. Quando vistas em seres humanos ou em animais, as malformações foram interpretadas como presságios do bom ou do mal. Devido à grande importância ligada às malformações congênitas, elas foram frequentemente representadas na arte popular como esculturas ou pinturas. Já no período clássico grego, as pessoas especulavam que fatos que impressionassem a mãe durante a gravidez (p. ex., ter medo de animal) poderiam causar danos ao desenvolvimento. Em outras culturas, mulheres que dessem à luz crianças malformadas, presumia-se que teriam tido relações com o diabo ou outros espíritos malignos.

As representações iniciais de algumas crianças com malformações são impressionantes na sua precisão anatômica, e, muitas vezes, é possível realizar o diagnóstico de condições ou síndromes específicas a partir da arte antiga ([Fig. 8.1A](#)). Na Idade Média, no entanto, as representações de malformações eram muito mais imaginativas, frequentemente representando híbridos de seres humanos e outros animais ([Fig. 8.1B](#)).



FIG. 8.1 **A**, Escultura em calcário da Nova Irlanda, no Pacífico Sul, mostrando gêmeos siameses, dicéfalos, dibráquicos (*esquerda*). Observar também o “colar” abaixo das cabeças, que é uma representação da malformação higroma cístico colli (*direita*). **B**, O pássaro-menino de Paré (cerca de 1520) (*esquerda*). Um feto natimorto com sirenomelia (pernas fundidas) (*direita*). Compare com a parte inferior do pássaro-menino. (**A** [esquerda], De Brodsky I: Med J Aust 1:417-420, 1943; **A** [direita] e **B** [direita], Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich)

Dentre as primeiras aplicações do pensamento científico para o problema das malformações congênitas, estão aquelas do cirurgião francês do século XVI, Ambrose Paré, que sugeriu um papel para os fatores hereditários e as influências mecânicas, como a compressão intrauterina, na gênese dos defeitos congênitos. Menos de um século mais tarde, William Harvey, a quem também é creditada a primeira descrição da circulação sanguínea, elaborou um conceito de inibição do desenvolvimento e um raciocínio mais

aperfeiçoado sobre as causas mecânicas dos defeitos congênitos.

No início do século XIX, Etienne Geoffroy de St. Hilaire criou o termo **teratologia**, que significa literalmente “o estudo dos monstros”, para descrever o emergente estudo das malformações congênitas. No final do século XIX, o estudo científico da teratologia foi colocado em uma base firme, com a publicação de diversos tratados enciclopédicos que cobriam exaustivamente os aspectos anatômicos das reconhecidas malformações congênitas.

Após o florescimento da embriologia experimental e genética no início do século XX, pesquisadores, em laboratórios, começaram a produzir específicas anomalias congênitas identificáveis por meio de manipulações genéticas experimentais ou laboratoriais definidas, em animais de laboratório. Este trabalho levou à desmistificação das anomalias congênitas e a uma busca para explicações científicas racionais para os defeitos congênitos. No entanto, crenças antigas são persistentes, e até hoje pacientes acreditam em crenças tradicionais.

O primeiro dos dois principais marcos na teratologia humana ocorreu em 1941, quando Gregg, na Austrália, reconheceu que o vírus da **rubéola** era a causa de uma **síndrome** reconhecível de desenvolvimento anormal, consistindo em defeitos nos olhos, orelhas e coração. Cerca de 20 anos mais tarde, os efeitos da **talidomida** sensibilizaram a comunidade médica com o perigo potencial de certas substâncias e outros **teratógenos** ambientais (agentes que produzem defeitos congênitos) para o embrião em desenvolvimento.

A talidomida é um sedativo muito eficaz, que foi amplamente utilizado na Alemanha Ocidental, Austrália e outros países durante o final dos anos de 1950. Logo os médicos começaram a observar recém-nascidos com defeitos congênitos extremamente raros. Um exemplo é a **focomelia** (que significa “membro de foca”), uma condição na qual as mãos e os pés parecem surgir quase que diretamente a partir dos ombros e quadris ([Fig. 8.2](#)). Outro é a **amelia**, na qual os membros estão inteiramente ausentes. A talidomida foi identificada como a causa certa, depois de algum cuidadoso trabalho de investigação epidemiológica envolvendo um conjunto de relatos de casos individuais e da classificação das substâncias ingeridas pelas grávidas no período inicial de suas gestações. A talidomida, que é um inibidor do **fator de necrose tumoral- α** , é ainda o fármaco de escolha para o tratamento da lepra e do mieloma múltiplo. Com as intensas pesquisas que se seguiram após o desastre da talidomida, a teratologia moderna atingiu a maioria. Apesar de muitos esforços, no entanto, as causas das maiorias das malformações congênitas ainda são desconhecidas.



FIG. 8.2 Focomelia em todos os quatro membros.
Este feto não foi exposto à talidomida. (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

Princípios Gerais

De acordo com a maioria dos estudos, aproximadamente entre 2% a 3% de todos os recém-nascidos vivos apresentam pelo menos uma malformação congênita reconhecível. Esta porcentagem é dobrada quando se consideram as anomalias diagnosticadas em crianças durante os primeiros anos após o nascimento. Com o declínio da mortalidade infantil causada pelas doenças infecciosas e por problemas nutricionais, as malformações congênitas agora alcançam uma classificação elevada entre as causas de mortalidade infantil (atualmente, > 20%), e porcentagens crescentes ($\leq 30\%$) de nascidos internados em unidades de neonatologia ou pediatria podem ser atribuídas a diversas formas de doenças genéticas ou defeitos congênitos.

Os defeitos congênitos variam desde deficiências enzimáticas causadas por substituição de um único nucleotídeo na molécula de DNA, até associações muito complexas de grandes anormalidades anatômicas. Apesar de os livros de embriologia médica tradicionalmente abordarem defeitos estruturais — malformações congênitas — existe uma sequência contínua entre as anormalidades puramente bioquímicas e os defeitos que são manifestados sob a forma de estruturas anormais. Esta sequência contínua inclui os defeitos que constituem estruturas, funções, metabolismos e comportamentos anormais.

Os defeitos congênitos apresentam-se em uma variedade de formas e associações, que vão desde anormalidades simples de uma única estrutura até deformidades grotescas que, muitas vezes, podem afetar uma região inteira do corpo. Algumas das classes mais comuns das malformações estão listadas na [Tabela 8.1](#).

Tabela 8.1

Tipos de Desenvolvimento Anormal

Anormalidades das Estruturas Individuais	
Malformação	Um defeito estrutural de uma parte ou de um órgão inteiro ou grande parte de uma região do corpo que é causado por um processo intrínseco anormal do seu desenvolvimento (p. ex., coloboma) (p. 285)
Interrupção	Um defeito em um órgão ou parte do corpo causado por processo que interfere com um processo de desenvolvimento originalmente normal (p. ex., focomelia induzida pela talidomida) (p. 136)
Deformação	Uma anormalidade estrutural causada por forças mecânicas (p. ex., constrição por faixa amniótica) (Fig. 8.16)
Displasia	Uma anormalidade de um tecido devido a um processo de desenvolvimento intrínseco anormal (p. ex., displasia ectodérmica) (p. 150)
Defeitos Envolvendo mais de uma Estrutura	
Sequência	Um padrão de malformações múltiplas que decorrem de um distúrbio do processo de desenvolvimento anterior ou fatores mecânicos (p. ex., sequência de Potter) (p. 384)
Síndrome	Um grupo de malformações de estruturas diferentes devido a uma única causa primária, mas agindo através de múltiplas vias de desenvolvimento (p. ex., síndrome da trissomia do 13) (Fig. 8.10)
Associação	Um grupo de anomalias visto em mais de um indivíduo que ainda não pode ser atribuído a uma causa definitiva

Baseado em Spranger J and others: *J Pediatr* 100:160-165, 1982

A gênese dos defeitos congênitos pode ser vista como uma interação entre a herança genética do embrião e o ambiente no qual ele se desenvolve. A informação básica está

codificada nos genes, mas conforme as instruções genéticas se desdobram, as estruturas ou órgãos em desenvolvimento são submetidos a influências micro e macroambientais que tanto podem ser compatíveis como podem interferir com o desenvolvimento normal. Nos casos de malformações baseadas geneticamente ou anomalias baseadas em aberrações cromossômicas, o defeito é intrínseco e normalmente expresso mesmo em um ambiente normal. Causas puramente ambientais podem interferir com os processos embriológicos em face de um genótipo normal. Em outros casos, o ambiente e a genética interagem. A penetrância (o grau de manifestação) de um gene anormal ou expressão de um componente de uma cascata geneticamente multifatorial pode, por vezes, ser profundamente afetada pelas condições ambientais.

Estudos em camundongos demonstraram que defeitos na função de muitos genes levam a algum tipo de distúrbio de desenvolvimento. Alguns destes defeitos são puramente mutacionais, residentes na estrutura do próprio DNA, enquanto outros resultam de interferências na transcrição ou tradução, ou dos elementos reguladores do gene.

Diversos fatores estão associados a vários tipos de malformações congênitas. Atualmente, eles são mais compreendidos em níveis de associações estatísticas do que como pontos de interferências com controles de desenvolvimento específicos, mas são importantes pistas sobre como o desenvolvimento pode dar errado. Dentre os fatores associados ao aumento da incidência de malformações congênitas, estão: (1) a idade dos pais; (2) a estação do ano; (3) o país de residência; (4) a raça; e (5) as tendências familiares.

Há correlações bem conhecidas entre a idade dos pais e a incidência de certas malformações. A correlação clássica é o aumento da incidência da **síndrome de Down** (Fig. 8.3; ver Fig. 8.9) em crianças nascidas de mulheres com mais de 35 anos de idade. Outras condições estão relacionadas com a idade paterna (Fig. 8.3).

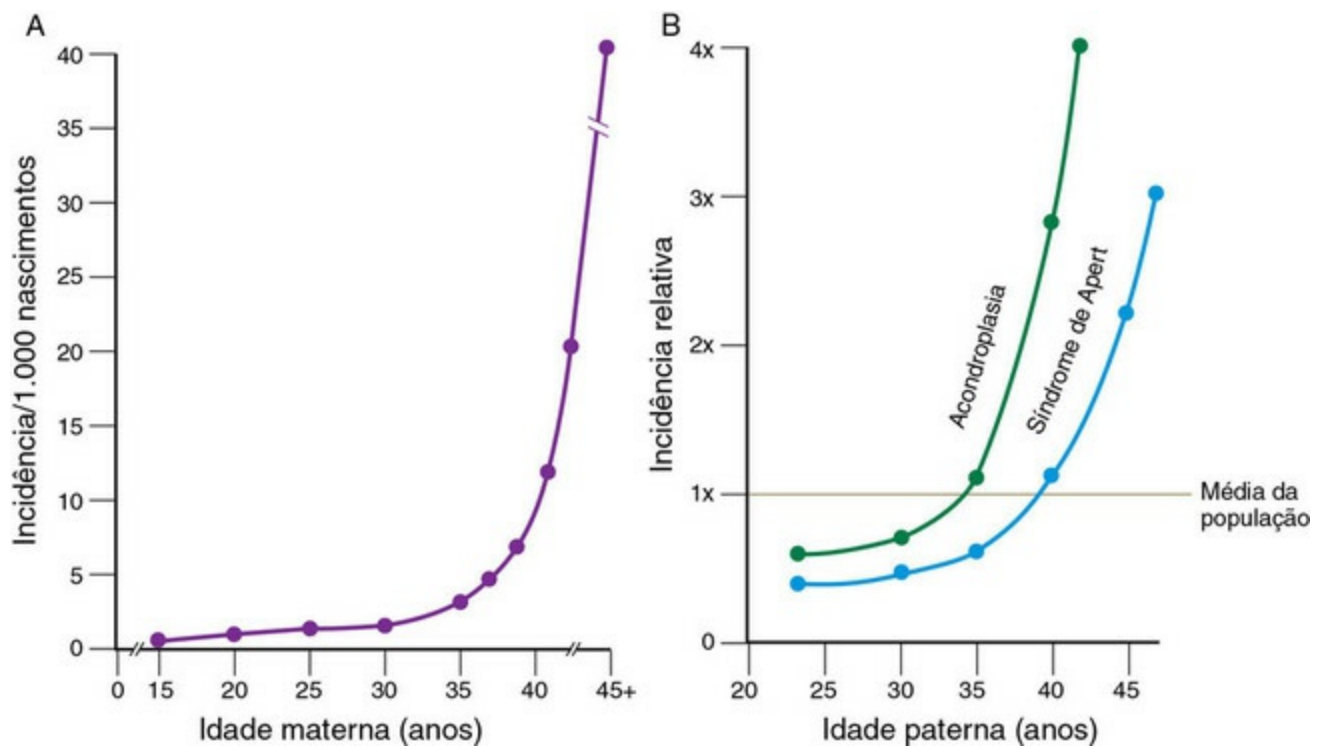


FIG. 8.3 O aumento da incidência da síndrome de Down com o aumento da idade materna (**A**) e acondroplasia e síndrome de Apert com o aumento da idade paterna (**B**). A síndrome de Apert (acrocefalossindactilia) é caracterizada por um crânio muito grande e dedos fundidos lateralmente.

Alguns tipos de anomalias têm maior incidência entre recém-nascidos em certas épocas do ano. A **anencefalia** (Fig. 8.4) ocorre mais frequentemente em janeiro. Reconhecendo que os fatores primários que levam à anencefalia ocorrem durante o primeiro mês de vida embrionária, os pesquisadores devem procurar as potenciais causas ambientais que são predominantes no mês de abril. Foi demonstrado que a anencefalia está altamente correlacionada com a **deficiência de ácido fólico** materno. A alta incidência desta anomalia em gestações que começam no início da primavera pode estar relacionada com as deficiências nutricionais das mães durante os meses tardios de inverno. A suplementação de ácido fólico na dieta das mulheres em idade fértil reduz, significativamente, a incidência de defeitos no tubo neural, tais como a anencefalia.



FIG. 8.4 Vistas frontal (A) e lateral (B) da anencefalia. (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

A relação entre o país de residência e um aumento da incidência de malformações específicas pode estar relacionada a diversos fatores, incluindo tendências raciais, fatores ambientais locais, e até mesmo políticas governamentais. Um exemplo clássico deste último é a incidência de graves malformações em bebês, como resultado da exposição à talidomida. Estes casos foram concentrados na Alemanha Ocidental e Austrália, pois este fármaco era normalmente vendido nestes países. Como a talidomida não era aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA), os Estados Unidos foram poupados desta epidemia de defeitos congênitos. Outro exemplo clássico da influência do país como um fator na incidência de malformações é visto em defeitos no tubo neural ([Tabela 8.2](#)). A razão dos defeitos no tubo neural (especialmente anencefalia) terem sido historicamente tão comuns na Irlanda é tema de muita especulação. À luz do reconhecimento da importância do ácido fólico na prevenção de defeitos do tubo neural, é possível que a elevada incidência de anencefalia na Irlanda seja resultado de uma má nutrição em mulheres grávidas durante o inverno. Uma diminuição maior que o triplo na incidência de defeitos do tubo neural na Irlanda entre 1980-1994 pode estar relacionada a ambas, melhor nutrição e suplementação de ácido fólico, por uma certa porcentagem de mulheres grávidas.

Tabela 8.2

Incidência de Defeitos no Tubo Neural

Local	Incidência*
Índia	0,6
Irlanda	10 ⁺
Estados Unidos	1
Mundialmente	2,6

*Por 1.000 nascidos vivos

†A incidência atual na Irlanda está mais reduzida

A raça é um fator em muitas malformações congênitas e em uma variedade de doenças. Em humanos e em camundongos, existem diferenças raciais na incidência de fenda palatina. A incidência de fenda palatina entre brancos é duas vezes mais alta do que entre negros, e é duas vezes mais alta entre pessoas coreanas, chinesas e japonesas do que entre os brancos.

Muitas malformações, particularmente aquelas com bases genéticas, são encontradas com frequência entre certas famílias, especialmente se houver algum grau de consanguinidade nos casamentos ao longo das gerações. Um bom exemplo é o aumento da ocorrência de dígitos extras entre algumas famílias na comunidade Amish nos Estados Unidos.

Períodos de Suscetibilidade ao Desenvolvimento Anormal

Existem certos períodos críticos durante a gravidez, em que os embriões são mais suscetíveis a agentes ou a fatores que causam desenvolvimento anormal do que outros. Os resultados de muitas pesquisas têm permitido a seguinte generalização: agressões ao embrião durante as três primeiras semanas da embriogênese (período inicial antes de começar a organogênese) são improváveis de resultar em um desenvolvimento defeituoso, pois eles ou matam o embrião ou são compensadas pelas poderosas propriedades reguladoras do embrião inicial. O período de máxima suscetibilidade para o desenvolvimento anormal ocorre entre a 3ª e 8ª semana de gestação, que é o período quando a maioria dos principais órgãos e regiões corporais começa a ser estabelecida.

As principais anomalias estruturais têm menor probabilidade de ocorrer após a 8ª semana de gravidez, porque a partir deste momento a maioria dos órgãos já se estabeleceu. Anomalias que surgem do 3º ao 9º mês de gravidez tendem a ser funcionais (p. ex., retardamento mental), ou envolvem distúrbios no crescimento das partes do corpo já formadas. Tal visão simplificada de períodos suscetíveis não leva em conta, no entanto, a possibilidade de que um agente teratogênico ou alguma outra influência prejudicial possa ter atuado no estágio inicial do desenvolvimento, mas não ser expresso como um distúrbio do desenvolvimento mais tarde, durante a embriogênese. Certas outras influências (p. ex., doenças intrauterinas, toxinas) podem resultar em uma destruição de toda ou partes das estruturas que já tenham sido formadas.

Normalmente, um órgão em desenvolvimento tem uma curva de suscetibilidade às influências teratogênicas semelhantes àquela ilustrada na [Figura 8.5](#). Antes do período crítico, a exposição a um agente teratogênico conhecido tem pouca influência sobre o desenvolvimento. Durante os primeiros dias do período crítico, a suscetibilidade, medida como a incidência ou gravidade da malformação, aumenta rapidamente e, em seguida, diminui ao longo de um período muito mais longo.

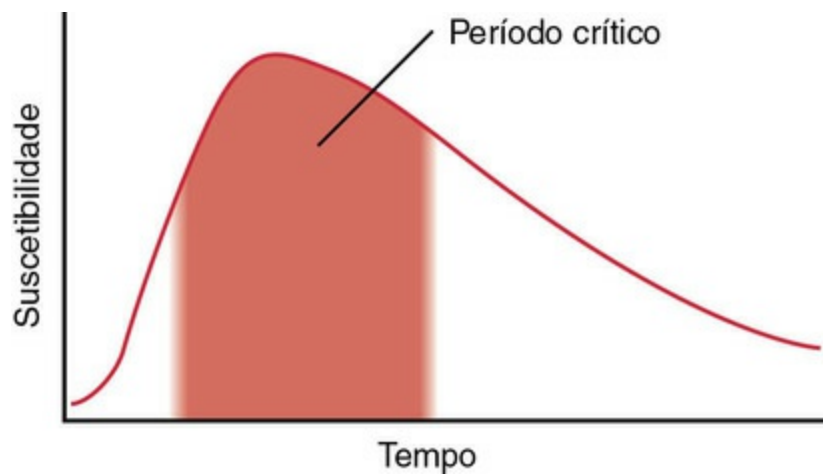


FIG. 8.5 Curva de suscetibilidade generalizada a influências teratogênicas por um único órgão.

Diferentes órgãos têm diferentes períodos de suscetibilidade durante a embriogênese (Fig. 8.6). Os órgãos que se formam primeiro (p. ex., coração) tendem a ser sensíveis aos efeitos dos agentes teratogênicos mais cedo do que os órgãos que se formam mais tarde (p. ex., genitália externa). Alguns órgãos muito complexos, especialmente o cérebro e principais órgãos dos sentidos, mostram períodos prolongados de alta suscetibilidade a uma perturbação do desenvolvimento normal.

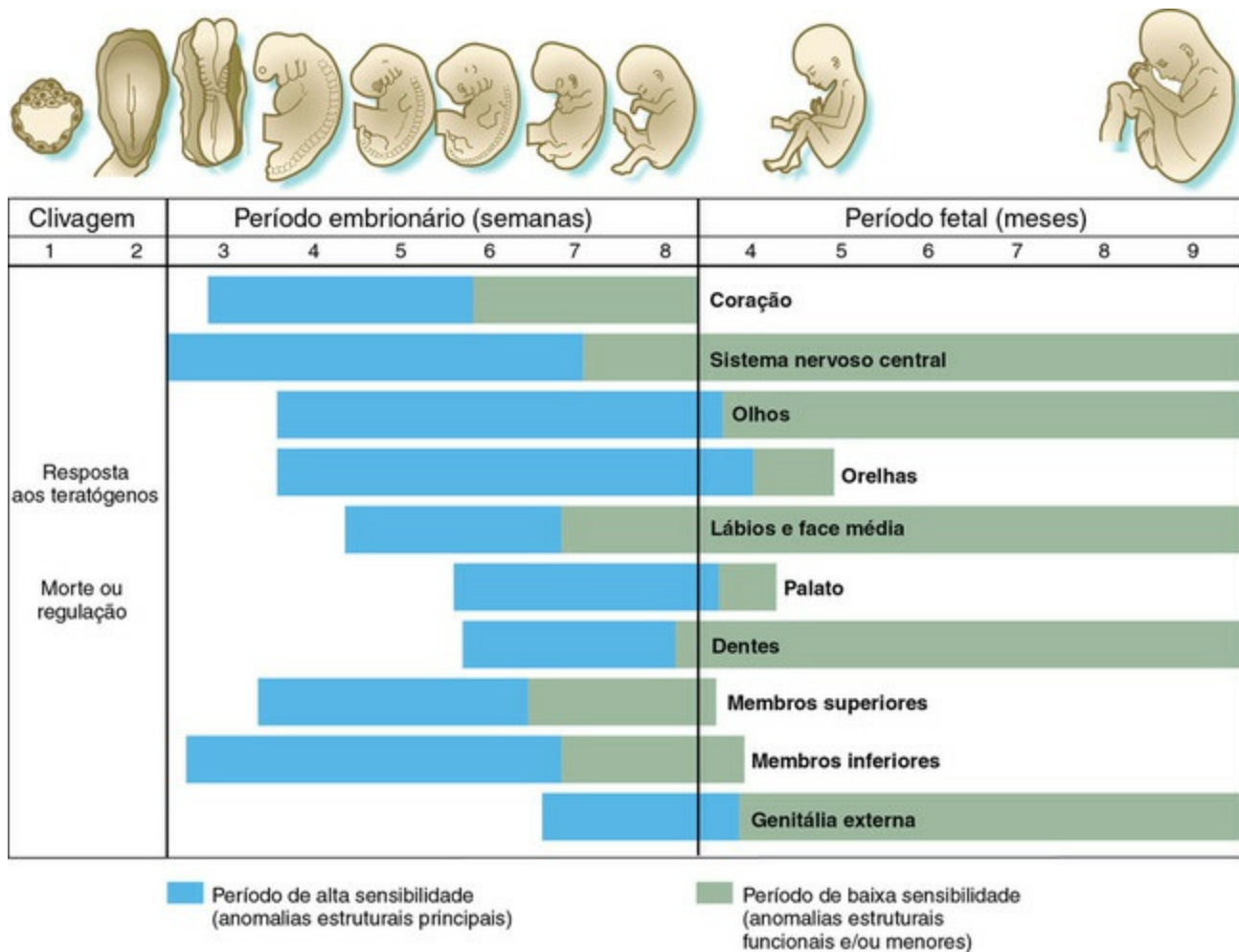


FIG. 8.6 Períodos e graus de suscetibilidade dos órgãos embriônicos aos teratógenos. (Adaptado de Moore KL, Persaud TVN: *The developing human*, ed 5, Philadelphia, 1993, Saunders)

Nem todas as influências teratogênicas atuam no mesmo período do desenvolvimento (Tabela 8.3). Algumas influências causam anomalias se o embrião for exposto a elas precocemente no desenvolvimento, mas elas são inócuas em períodos mais avançados da gravidez. Outras afetam apenas em períodos posteriores do desenvolvimento. Um bom exemplo do primeiro caso é talidomida, que tem uma zona de perigo muito estreita e bem-definida no período embrionário (4 a 6 semanas). Ao contrário, a tetraciclina, que mancha as estruturas ósseas e dentes, exerce seus efeitos após as estruturas esqueléticas duras terem se formado no feto.

Tabela 8.3
Tempo de Desenvolvimento no qual vários Teratógenos Humanos Exercem seus Efeitos

Teratógenos	Períodos Críticos (Dias de Gestação)	Malformações Comuns
Vírus da rubéola	0-60	Catarata e malformações cardíacas
	0-120+	Surdez
Talidomida	21-40	Defeitos de redução dos membros
Esteroides androgênicos	Antes de 90	Hipertrofia do clitóris e fusão labial
	Depois de 90	Apenas hipertrofia do clitóris
Anticoagulantes varfarina (Coumadin)	Antes de 100	Hipoplasia nasal
	Depois de 100	Possível retardamento mental
Terapia com iodo radioativo	Depois de 65-70	Deficiência da glândula tiroidea fetal
Tetraciclina	Depois de 120	Manchas no esmalte dental na primeira dentição
	Depois de 250	Manchas nas coroas dos dentes permanentes

Adaptado de Persaud TVN, Chudley AE, Skalko RG, eds: *Basic concepts in teratology*, New York, 1985, Liss.

Padrões de Desenvolvimento Anormal

Apesar de os defeitos estruturais ou bioquímicos isolados não serem raros, é também comum encontrar múltiplas anormalidades em um mesmo indivíduo. Isto pode ter muitas razões. Uma possibilidade é que um único agente teratogênico atue nos primórdios de vários órgãos durante os períodos suscetíveis do desenvolvimento. Outra é que um defeito genético ou cromossômico esteja relacionado com genes que afetem uma variedade de estruturas, ou que um único defeito metabólico afete diferentes estruturas em desenvolvimento de diferentes maneiras.

Causas das Malformações

Apesar de pesquisas consideráveis desde os anos 1960, as causas de pelo menos 50% das malformações congêntas permanecem desconhecidas (Fig. 8.7). Cerca de 18% das malformações podem ser atribuídas a causas genéticas (defeitos ou mutações cromossômicas baseadas na genética mendeliana), e 7% das malformações são causadas por fatores ambientais, tais como agentes teratogênicos físicos ou químicos. De todas as malformações, 25% são multifatoriais, por exemplo, causadas por fatores ambientais que atuam na suscetibilidade genética.

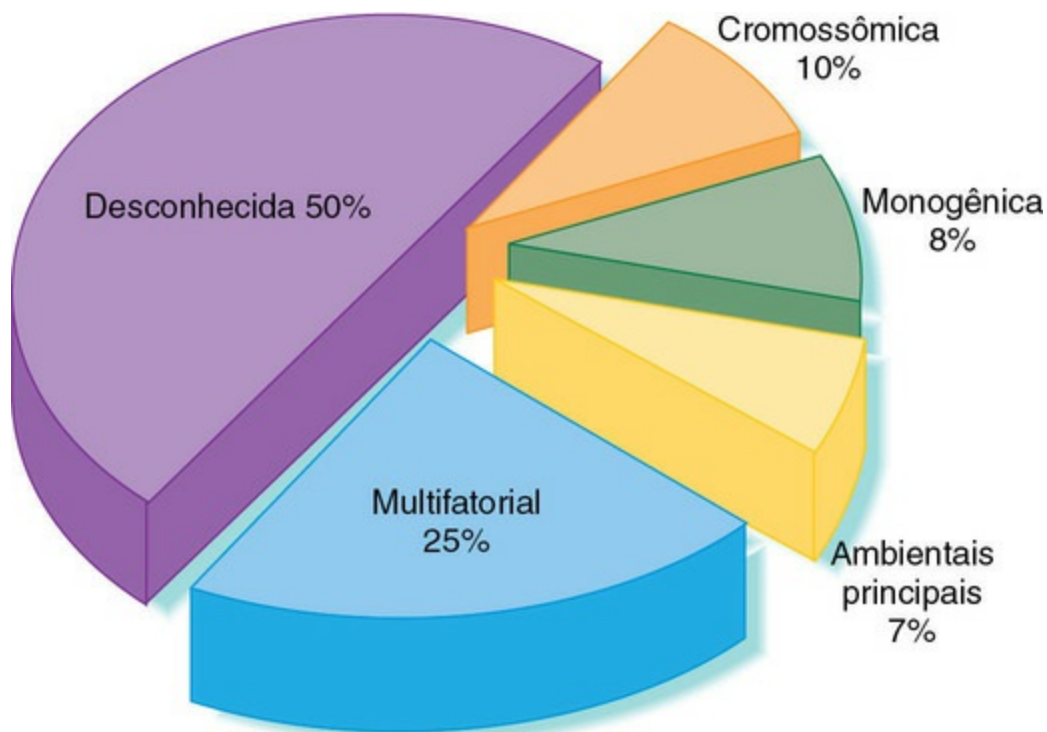


FIG. 8.7 Principais causas das malformações congêntas. (Dados de Persaud TVN, Chudley AE, Skalko RG, eds: *Basic concepts in teratology*, New York, 1985, Liss.)

A elevada porcentagem de causas desconhecidas é o resultado do trabalho que deve ser feito retrospectivamente para identificar a origem de uma malformação. Muitas destas causas provavelmente resultam de algum fator ambiental que influencie na expressão de um gene crítico em desenvolvimento.

Fatores Genéticos

As malformações baseadas geneticamente podem ser causadas por anomalias na divisão cromossômica ou por mutações de genes. As anormalidades cromossômicas são normalmente classificadas como erros estruturais ou numéricos. Estes surgem durante a divisão celular, especialmente a meiose. Os erros numéricos dos cromossomos resultam em **aneuploidia**, definida como um número total de cromossomos diferente do normal

Número de Cromossomos Anormais

Poliploidia

Poliploidia é a condição em que o número cromossômico é um múltiplo maior do que 2 do número haploide (23) dos cromossomos. Na maioria dos casos, os embriões poliploides abortam espontaneamente no início da gravidez. Altas porcentagens de fetos abortados espontaneamente mostram anomalias cromossômicas importantes. A poliploidia, especialmente a triploidia, é provavelmente causada tanto pela fertilização de um ovócito por mais de um espermatozoide como pela ausência da separação de um corpo polar durante a meiose.

Monossomia e trissomia

Monossomia (a falta de um membro de um par de cromossomos) e a **trissomia** (um trio em vez do par de cromossomos normais) são normalmente o resultado da não disjunção durante a meiose (Fig. 1.7). Quando isto acontece, um gameta apresenta monossomia, enquanto os outros apresentam trissomia do mesmo cromossomo.

Na maioria dos casos, os embriões com monossomia dos autossomos ou cromossomos sexuais não são viáveis. Entretanto, alguns indivíduos com monossomia dos cromossomos sexuais (genótipo 45XO) podem sobreviver (Fig. 8.8). Estes indivíduos, que são ditos portadores da **síndrome de Turner**, exibem um fenótipo feminino, mas as gônadas são estéreis.

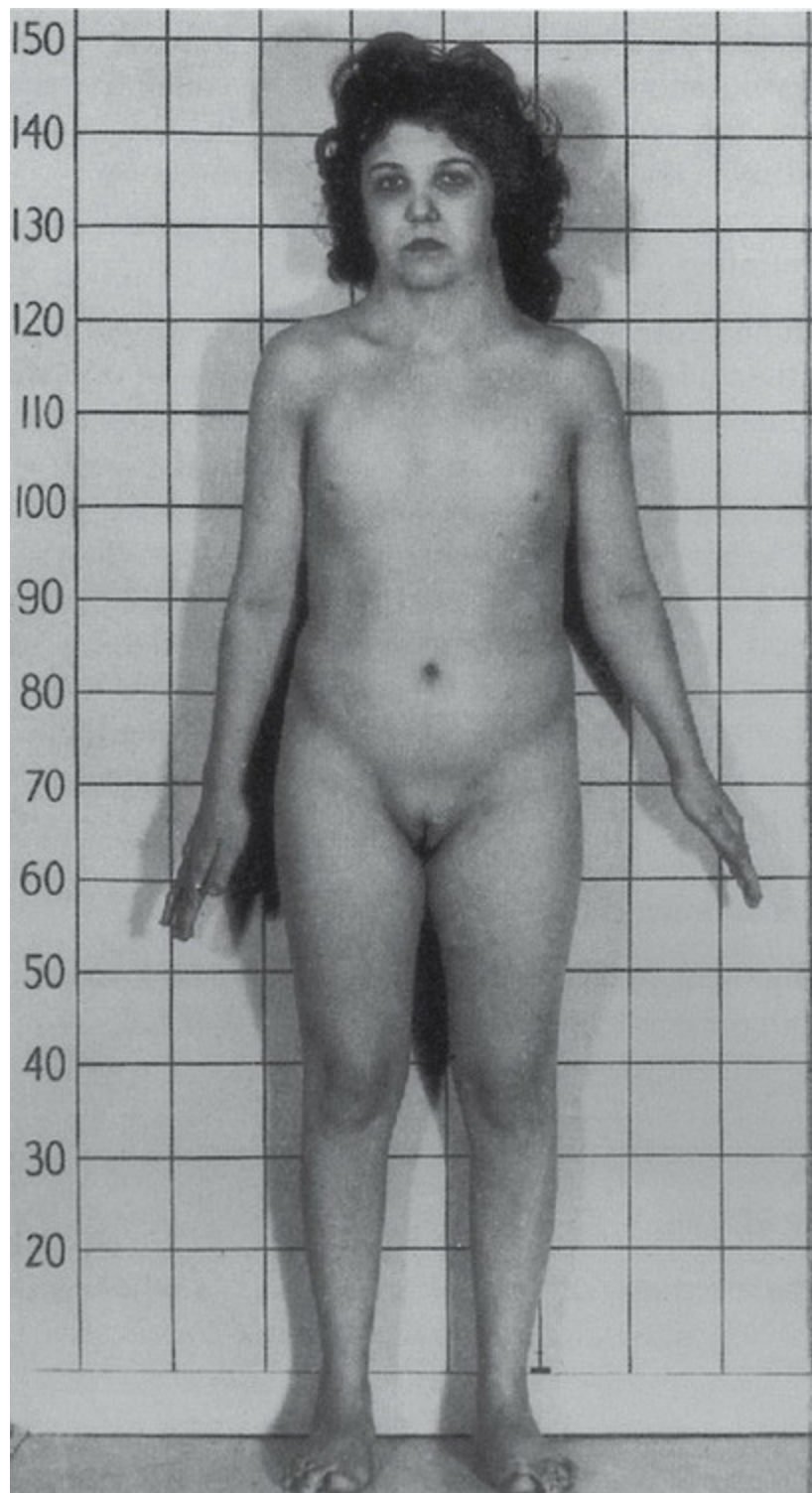


FIG. 8.8 Mulher com síndrome de Turner.

Observar a baixa estatura, pescoço alado e características sexuais infantis. (De Connor J, Ferguson-Smith M: *Essential medical genetics*, ed 2, Oxford, 1987, Blackwell Scientific)

Três trissomias autossômicas produzem bebês com associações características de anomalias. A mais conhecida é a **trissomia do 21**, também denominada de **síndrome de Down**. Indivíduos com síndrome de Down geralmente apresentam retardamento mental e têm como característica a face larga, com a ponte nasal achatada, olhos bem separados e proeminentes dobras epicânticas. As mãos também são amplas, e a superfície palmar é marcada por uma **linha simiesca** transversal característica (Fig. 8.9). Defeitos cardíacos, especialmente defeitos nos septos atriais e ventriculares, são comuns, com uma incidência próxima dos 50%. Atresia duodenal e outras anomalias intestinais são

também observadas em pacientes com síndrome de Down. Além disso, eles são também propensos ao aparecimento precoce da doença de Alzheimer e geralmente têm um tempo de vida reduzido.

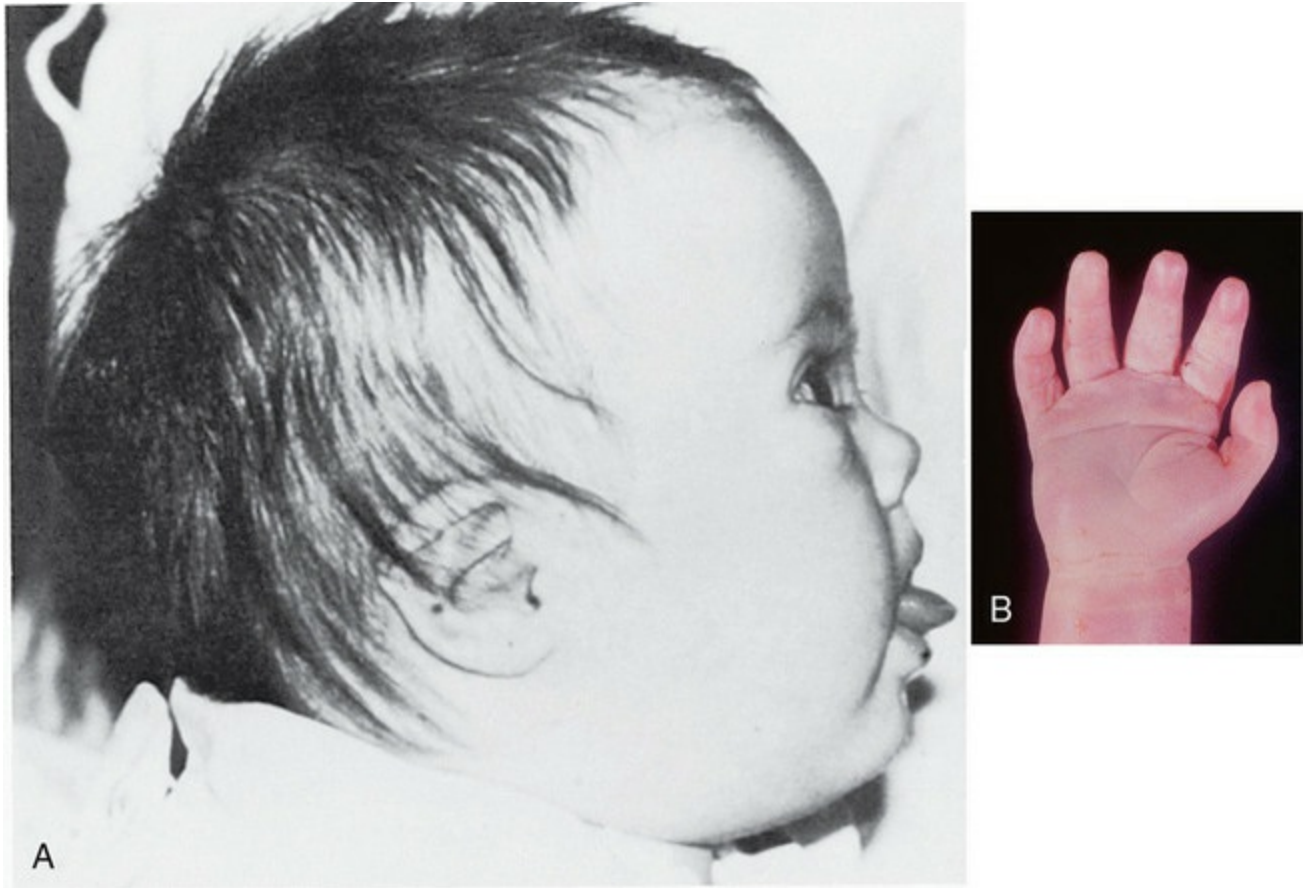


FIG. 8.9 **A**, Perfil de uma criança com síndrome de Down. Observar o perfil plano, protrusão da língua, ponte do nariz em forma de sela e implantação baixa das orelhas. **B**, Mãos de uma criança com síndrome de Down mostra a marcante linha simiesca que atravessa a toda palma da mão. (**A**, De Garver K, Marchese S: *Genetic counseling for clinicians*, Chicago, 1986, Mosby; **B**, Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich)

As trissomias dos cromossomos 13 e 18 resultam em graves malformações nos fetos, muitos dos quais não sobrevivem ao nascimento. Crianças com **trissomia do 13 e trissomia do 18** apresentam graves retardamentos mentais e outras disfunções do sistema nervoso central. Lábio leporino e fenda palatina são comuns. A polidactilia é muitas vezes observada na trissomia do 13, e as crianças com as duas síndromes exibem outras anomalias das extremidades, como o “**pé torto**”, o que significa um arredondamento da superfície plantar e protrusão dos calcanhares ([Fig. 8.10](#)). A maioria dos recém-nascidos com trissomia do 13 ou trissomia do 18 morre durante o primeiro ou segundo mês após o nascimento.

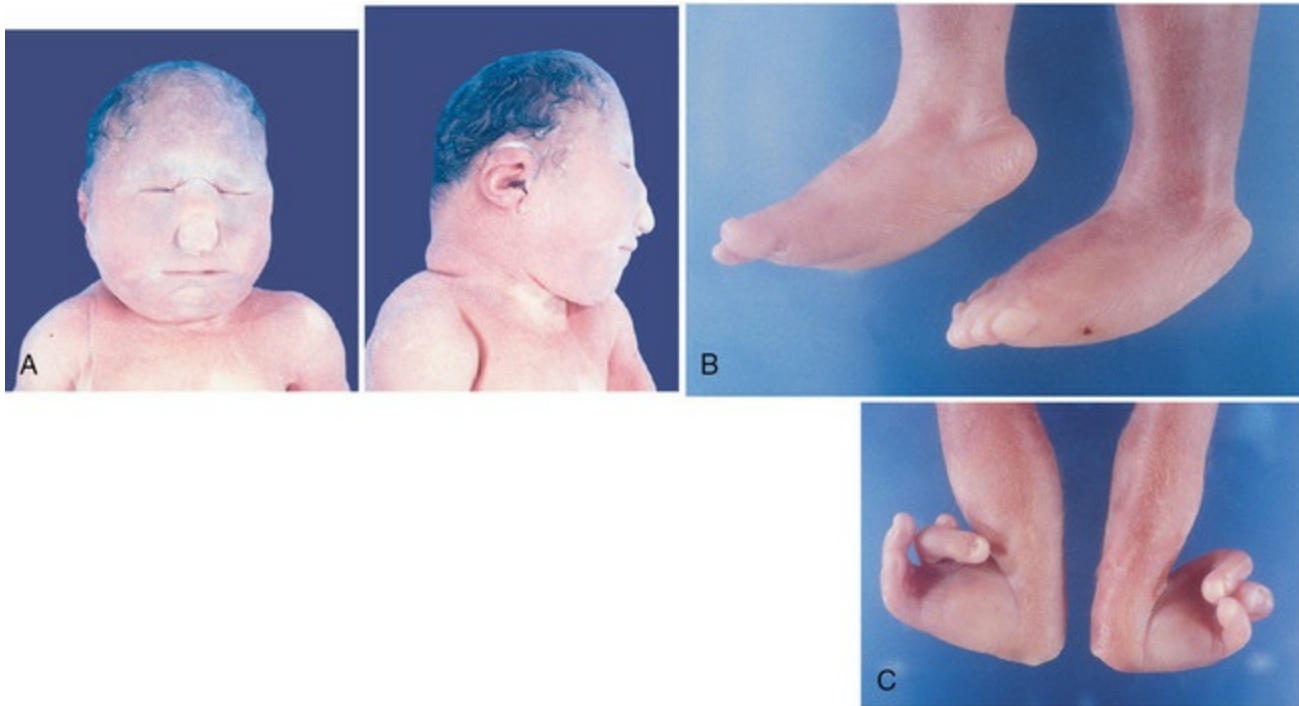


FIG. 8.10 **A**, Vista lateral e frontal da cabeça de um feto com 34 semanas com trissomia do 13. Este feto apresenta pronunciada cebocefalia com cabeça em forma de quilha, nariz achatado, orelhas anormais e uma redução do cérebro anterior e das estruturas faciais superiores. **B**, Pés tortos de um feto com trissomia do 18. Observar os calcanhares proeminentes e o perfil convexo das solas dos pés. **C**, Desvio radial pronunciado das mãos (mãos circulares) da mesma criança em **B**. (Cortesia de M. Barr. Ann Arbor, Mich)

Números anormais de cromossomos sexuais são relativamente comuns e podem ser detectados através do exame da cromatina sexual (cromossomo X) ou por reações de fluorescência do cromossomo Y. A [Tabela 8.4](#) resume alguns dos diversos tipos de deleções e duplicações dos cromossomos sexuais.

Tabela 8.4

Variações nos Números dos Cromossomos Sexuais

Complemento do Cromossomo Sexual	Incidência	Fenótipo	Fatores Clínicos
XO	1 : 3.000	Feminino imaturo	Síndrome de Turner: baixa estatura, pescoço alado, palato alto e arcado (ver Fig. 8.8)
XX		Feminino	Normal
XY		Masculino	Normal
XXY	1 : 1.000	Masculino	Síndrome de Klinefelter: testículos pequenos, infertilidade, às vezes, altos com membros longos
XYY	1 : 1.000	Masculino	Alto, com aparência normal: possível dificuldade com comportamento impulsivo
XXX	1 : 1.000	Feminino	Aparência normal, retardamento mental (em mais de 1/3 dos casos), fértil (na maioria dos casos)

Estrutura Cromossômica Anormal

Várias anormalidades das estruturas dos cromossomos podem originar malformações do desenvolvimento. Algumas anomalias cromossômicas resultam de quebras cromossômicas induzidas por fatores ambientais, tais como a radiação e certos teratógenos químicos. Este tipo de erro estrutural é normalmente único para um

determinado indivíduo e não é transmitido para as gerações subsequentes.

Outros tipos de anormalidades estruturais dos cromossomos são gerados durante a meiose e, se estiverem presentes nas células germinativas, podem ser herdados. Os tipos mais comuns de erros na estrutura dos cromossomos são as **translocações recíprocas**, **formação de isocromossomos**, e **deleções e duplicações** (Fig. 8.11). Uma malformação congênita bem-definida resultante de uma deleção no braço curto do cromossomo 5 é a **Síndrome de Cri-Du-Chat**. Crianças com esta síndrome apresentam grave retardamento mental, microcefalia e emitem um grito semelhante ao som do miado de um gato.

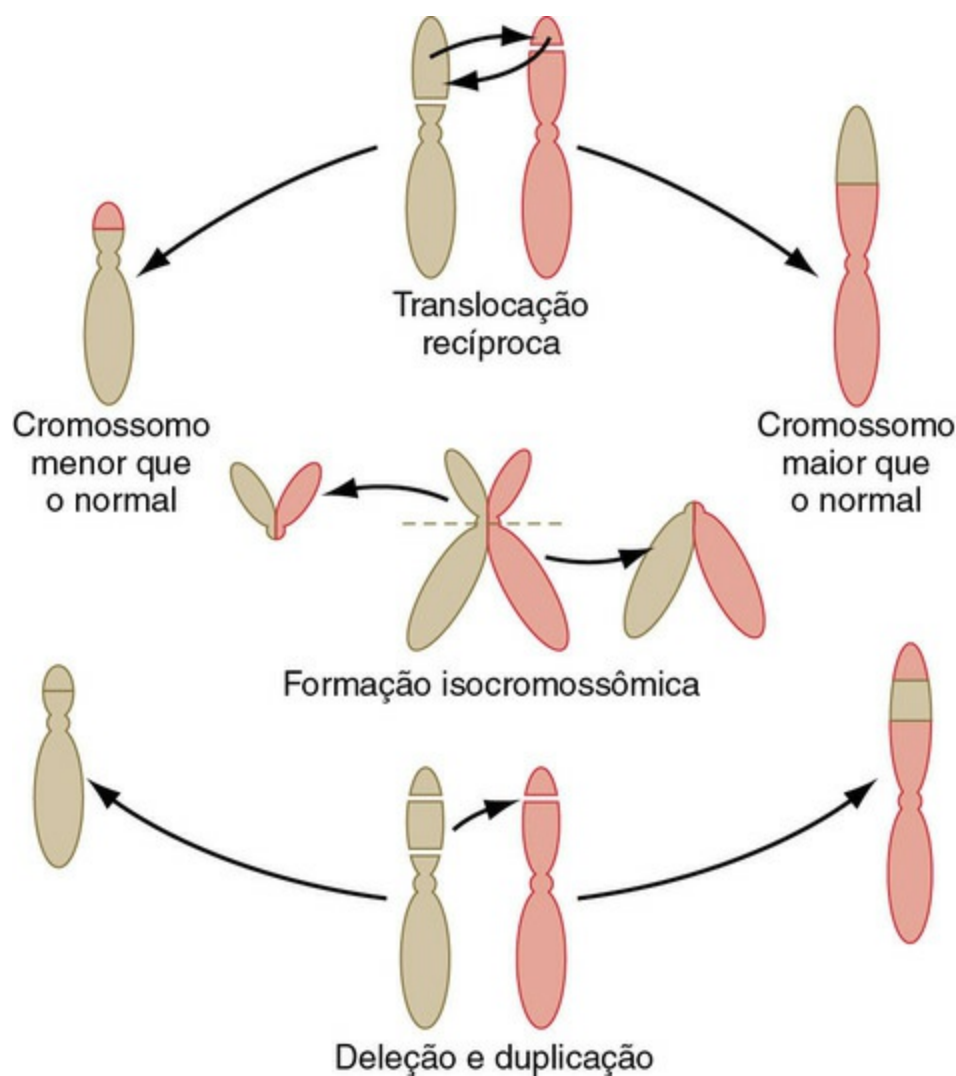


FIG. 8.11 Tipos diferentes de erros estruturais dos cromossomos.

Mutações Genéticas

Muitas mutações genéticas são expressas como anormalidades morfológicas. Estas mutações podem ser de genes dominantes ou recessivos, tanto de cromossomos autossômicos como sexuais.

Para algumas destas condições (p. ex., hemofilia, síndrome de Lesch-Nyhan, distrofia muscular, fibrose cística), as lesões moleculares ou bioquímicas foram identificadas, mas a maneira pela qual estes defeitos são traduzidos em desenvolvimentos anormais não é

clara. Muitas destas condições são discutidas extensivamente nos livro didáticos de genética humana, e apenas exemplos representativos são listados aqui ([Tabela 8.5](#)).

Tabela 8.5
Mutações Genéticas que Levam a um Desenvolvimento Anormal

Condição	Características
Autossômico Dominante	
Acondroplasia	Nanismo causado principalmente pelo encurtamento dos membros
Aniridia	Ausência da íris (normalmente incompleta)
Síndrome de Crouzon (disostose craniofacial) (ver Fig. 9.30)	Fechamento prematuro de certas suturas craniais levando a um achatamento da face e elevação do crânio
Neurofibromatose	Múltiplos tumores na pele derivados da crista neural, áreas pigmentadas anormais na pele
Doença renal policística (início em adulto, tipo III)	Cistos numerosos nos rins
Autossômico Recessivo	
Albinismo	Ausência de pigmentação
Doença renal policística (perinatal tipo I) (ver Fig. 16.17)	Numerosos cistos nos rins
Síndrome da focomelia congênita (ver Fig. 8.2)	Deformidades nos membros
Recessivo Ligado ao Cromossomo X	
Hemofilia	Defeito na coagulação sanguínea
Hidrocefalia (ver Fig. 11.38) Ictiose	Aumento do crânio Pele escamosa
Síndrome da feminização testicular	Fenótipo feminino causado pela incapacidade de responder à testosterona

Fatores Ambientais

Diversos fatores ambientais estão relacionados com defeitos congênitos. Estas influências variam desde agentes teratogênicos químicos e hormônios às infecções maternas e fatores nutricionais. Embora a lista de fatores teratogênicos suspeitos seja longa, relativamente poucos são, sem dúvida, teratogênicos em seres humanos.

Infecções Maternas

Desde o reconhecimento, em 1941, de que a rubéola foi a causa de um espectro de anomalias de desenvolvimento, várias outras doenças maternas têm sido implicadas como causas diretas de defeitos congênitos. Com as doenças infecciosas, é importante distinguir as doenças que causam malformações pela interferência em estágios iniciais dos desenvolvimentos dos órgãos e estruturas, das doenças que interferem pela destruição de estruturas já formadas. O mesmo organismo patogênico pode causar lesões pela interferência em processos embrionários ou pela destruição de tecidos diferenciados, dependendo de quando o organismo ataca o embrião.

A maioria das doenças infecciosas que causam defeitos congênitos é de natureza viral, sendo a **toxoplasmose** (causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*) e a sífilis (causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*) exceções importantes (um resumo das doenças infecciosas conhecidas por causarem defeitos congênitos em humanos é fornecido na

Tabela 8.6

Doenças Infecciosas que Podem Causar Defeitos Congênitos

Agente Infeccioso	Doença	Defeitos Congênitos
Vírus		
Vírus da rubéola	Rubéola	Cataratas, surdez, defeitos cardiovasculares, retardo no crescimento fetal
Citomegalovírus	Doença de inclusão citomegálica	Microcefalia, microftalmia, calcificação cerebral, retardo no crescimento intrauterino
Espiroquetas		
<i>Treponema pallidum</i> (sífilis)	Sífilis	Anomalias dentárias, surdez, retardamento mental, lesões na pele e ossos, meningite
Protozoários		
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmose	Microcefalia, hidrocefalia, calcificação cerebral, microftalmia, retardamento mental, prematuridade

O momento da infecção é muito importante em relação aos tipos de efeitos sobre o embrião. A rubéola provoca uma elevada porcentagem de malformações durante o primeiro trimestre, enquanto a infecção por citomegalovírus normalmente mata o embrião durante o primeiro trimestre. Os agentes da sífilis e da toxoplasmose atravessam a barreira placentária durante o período fetal e, em grande medida, causam malformações através da destruição dos tecidos existentes.

Teratógenos Químicos

Muitas substâncias são conhecidas por serem teratogênicas em animais ou estão associadas a defeitos congênitos em humanos, mas somente para um número relativamente pequeno há evidências convincentes que ligam estas substâncias diretamente às malformações congênitas em humanos (Tabela 8.7). Testes para a teratogenicidade são difíceis, pois algumas substâncias que podem ser responsáveis por uma elevada incidência de defeitos graves em fetos de animais (p. ex., cortisona e a fenda palatina em camundongos) podem não causar malformações em outras espécies de animais ou em humanos. Inversamente, o teratógeno clássico, talidomida, é altamente teratogênico em humanos, coelhos e alguns primatas, mas não em roedores normalmente utilizados em laboratório.

Tabela 8.7

Teratógenos Químicos em Seres Humanos

Agente	Efeitos
Alcool	Retardamento no crescimento e mental, microcefalia, diversas malformações na face e no tronco
Andrógenos	Masculinização das mulheres, desenvolvimento genital acelerado em homens
Anticoagulantes (varfarina, dicumarol)	Anormalidades esqueléticas; mãos largas com dedos curtos; hipoplasia nasal; anormalidades dos olhos, pescoço, sistema nervoso central
Fármacos antitiroideanos (p. ex., propiltiouracil, iodoeto)	Bócio fetal, hipotireoidismo
Agentes quimioterápicos (metotrexato, aminopterin)	Variedade de anomalias principais pelo corpo
Dietilestilbestrol	Anormalidades cervicais e uterinas
Lítio	Anomalias cardíacas

Mercúrio orgânico	Retardamento mental, atrofia cerebral, espasticidade, cegueira
Fenitoína (Dilantina)	Retardamento mental, crescimento reduzido, microcefalia, face dismórfica, hipoplasia dos dígitos e das unhas
Isotretinoína (Accutane)	Defeitos craniofaciais, fenda palatina, deformidades das orelhas e olhos, defeitos no sistema nervoso
Estreptomicina	Perda da audição, danos aos nervos auditivos
Tetraciclina	Hipoplasia e manchas do esmalte dos dentes, manchas nos ossos
Talidomida	Defeitos nos membros, defeitos nas orelhas, anomalias cardiovasculares
Trimetadiona e parametadiona	Lábio leporino e fenda palatina, microcefalia, defeitos nos olhos, defeitos cardíacos, retardamento mental
Ácido valproico	Defeitos no tubo neural

Antagonistas do ácido fólico

Anteriormente, os antagonistas do ácido fólico, que são conhecidos por serem altamente letais para embriões, foram utilizados em ensaios clínicos como **abortivos** (agentes causadores de aborto). Apesar de 3/4 das gestações chegarem ao final, quase um quarto dos embriões que sobreviveram a termo foram gravemente malformados. Um exemplo clássico de um antagonista do ácido fólico embriotóxico é a aminopterina, que produz múltiplas anomalias graves, tais como a anencefalia, retardamento do crescimento, fendas labial e palatina, hidrocefalia, hipoplasia de mandíbula e implantação baixa das orelhas. Estes efeitos dramáticos dos antagonistas do ácido fólico ressaltam a importância de quantidades adequadas de ácido fólico na dieta para promover um desenvolvimento normal.

Hormônios androgênicos

A administração de hormônios androgênicos em mulheres grávidas, tanto para o tratamento de tumores quanto para impedir a ameaça de aborto, resultou em nascimento de centenas de recém-nascidos do sexo feminino, com vários graus de masculinização da genitália externa. As anomalias consistem em hipertrofia clitoriana e frequentemente quantidades variáveis de fusão das pregas genitais para formar uma estrutura semelhante ao escroto ([Fig. 8.12](#)).



FIG. 8.12 Paciente do sexo feminino geneticamente normal com hiperplasia adrenal congênita. O clitóris está aumentado e os grandes lábios mostram escrotalização. (De Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ: *Medial genetics*, ed 4, Philadelphia, 2010, Mosby)

Anticonvulsivantes

Diversos anticonvulsivantes normalmente utilizados são conhecidos ou fortemente suspeitos de serem teratogênicos. A fenitoína (anteriormente conhecida como difenilhidantoína) produz uma “síndrome fetal da hidantoína” de anomalias, incluindo anomalias de crescimento, defeitos craniofaciais, hipoplasia da unha e dedos, e retardamento mental em até 1/3 dos embriões expostos a esta substância durante a gravidez (Fig. 8.13). A trimetadiona também produz uma síndrome de anomalias envolvendo a implantação baixa de orelhas, fendas labial e palatina, e anomalias esqueléticas e cardíacas.



FIG. 8.13 Face de uma criança com síndrome hidantoínica fetal.

Esta criança tem olhos proeminentes, hipertelorismo (aumento do espaço entre os olhos), micrognatia e microcefalia. (De Wigglesworth JS, Singer DB: *Textbook of fetal and perinatal pathology*, 2 vols, Oxford, 1991, Blackwell Scientific)

Sedativos e tranquilizantes

A talidomida é altamente teratogênica quando administrada mesmo que raramente, até mesmo uma vez durante um período muito curto da gravidez, especialmente entre os dias 25 e 50, quando uma única dose de 100 mg pode ser suficiente para causar defeitos congênitos. Isto representa o período em que os primórdios da maioria dos sistemas de órgãos importantes estão sendo estabelecidos. As lesões mais características produzidas são malformações grosseiras nos membros, mas a síndrome da talidomida também inclui malformações do sistema cardiovascular, ausência de orelhas e malformações variadas no sistema urinário, sistema gastrointestinal e face. Apesar de anos de pesquisa intensa, o mecanismo pelo qual a talidomida produz malformações ainda é desconhecido. O carbonato de lítio, um agente normalmente utilizado para certas psicoses, é conhecido por causar malformações no coração e nos grandes vasos, se o medicamento for administrado durante o início da gravidez.

Agentes antineoplásicos

Diversos agentes antineoplásicos são altamente teratogênicos, em grande parte porque eles são projetados para matar ou incapacitar células que estão se dividindo rapidamente. A aminopterina é um destes agentes. O metotrexato e a combinação de bussulfano e 6-mercaptopurina causam anomalias graves de múltiplos sistemas orgânicos. O uso destas substâncias durante a gravidez é uma decisão médica difícil que deve considerar as vidas de ambos, mãe e feto.

Álcool

As evidências acumuladas até agora deixam poucas dúvidas de que o consumo materno de álcool durante a gravidez pode levar a uma bem conhecida constelação de anormalidades do desenvolvimento que inclui a baixa taxa de crescimento pós-natal, microcefalia, retardamento mental, defeitos cardíacos e hipoplasia das estruturas faciais (Fig. 8.14). Esta constelação de anormalidades é, atualmente, popularmente conhecida como **síndrome alcoólica fetal**, e as estimativas sugerem que algumas formas da síndrome alcoólica fetal podem afetar entre 1% a 5% de todos os nascimentos. A ingestão de 89 mL de álcool por dia durante as 4 primeiras semanas de gravidez pode levar a malformações extremamente graves do tipo **holoprosencefalia** (p. 309).

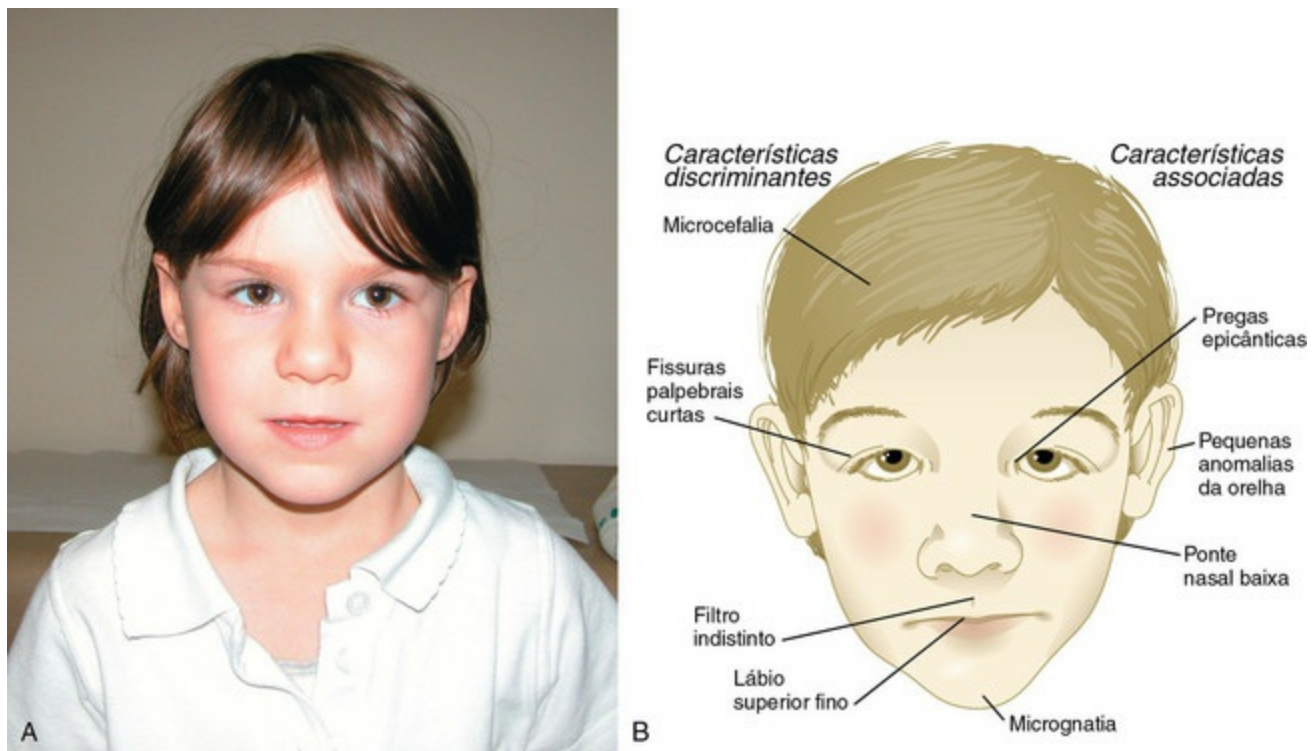


FIG. 8.14 **A**, Face de uma jovem com síndrome alcoólica fetal apresentando um lábio superior longo e fino; fissuras palpebrais oblíquas para cima e curtas; e dobras epicânticas. **B**, Características faciais normalmente expressas da síndrome alcoólica fetal em uma criança. (**A**, De Turnpenny P, Ellard S: *Emery's elements of medical genetics*, Philadelphia, 2012, Elsevier; **B**, Adaptado de Streissguth AP: *Alcohol Health Res World* 18:74081, 1994)

A exposição ao álcool mais tarde na gravidez provavelmente não cause grandes defeitos anatômicos importantes no feto, mas em consequência do curso complexo da maturação fisiológica no cérebro durante a gravidez, podem resultar em defeitos

comportamentais mais sutis. No entanto, muitas vezes há diferenças marcantes no tamanho e na forma normal do corpo caloso em relação ao normal, o principal elo entre os lados direito e esquerdo do cérebro, e no cerebelo, o qual pode ser hipoplásico. Muito do desenvolvimento anormal da face e do prosencéfalo pode ser atribuído à morte de células na crista neural anterior (Fig. 6.4B), que serve como centro de sinalização no embrião inicial. Embora o quociente de inteligência (QI) de um indivíduo com síndrome alcoólica fetal possa ser normal, esses indivíduos podem apresentar déficits no reconhecimento das consequências de ações ou no planejamento para o futuro.

Ácido retinoico (vitamina A)

Derivados do ácido retinoico são utilizados no tratamento da acne, mas os pesquisadores estabeleceram que ele age como um potente teratôgeno quando tomado por via oral. O ácido retinoico pode produzir um amplo espectro de defeitos, a maioria dos quais relacionada com os derivados da crista neural cranial (p. 259). Estes envolvem uma variedade de estruturas faciais, a via de saída do coração e o timo (Fig. 8.15).



FIG. 8.15 Embriopatia do etretinato.

Entre múltiplas anomalias faciais, esta criança possuía uma grande deformidade nas orelhas. (Da coleção de Robert J. Gorlin, Division of Oral and Maxillofacial Pathology, University of Minnesota Dental School, cortesia de Dr. Ioannis Koutlas)

Através de uma complexa sequência citoplasmática de proteínas e receptores nucleares (Fig. 4.18), o ácido retinoico afeta os genes *Hox*, especialmente os genes expressos na região craniana e faríngea (Fig. 11.12), com alterações resultantes dos rombômeros anteriores e das células da crista neural, derivadas a partir deles. Como será discutido posteriormente, as células da crista neural provenientes dos rombômeros são fundamentais na formação de muitas estruturas da face e do pescoço e contribuem para

o desenvolvimento do coração e timo. Tendo em vista o crescente reconhecimento da importância do papel do ácido retinoico ou de seus metabólitos na formação de padrões durante o desenvolvimento inicial, extrema cautela deve ser recomendada quando a vitamina A for utilizada em doses maiores do que as necessárias para a nutrição básica.

Antibióticos

O uso de dois antibióticos durante a gravidez está associado a defeitos congênitos. A estreptomicina em doses elevadas pode causar surdez da orelha interna. A tetraciclina administrada à mãe durante o período final da gravidez atravessa a barreira placentária e procura locais de calcificação ativa nos dentes e ossos do feto. Os depósitos de tetraciclina causam uma descoloração amarelada dos dentes e ossos e, em altas doses, pode interferir com a formação do esmalte.

Outras drogas

Numerosas outras drogas, tais como o anticoagulante varfarina, são conhecidas por serem teratogênicas, e outros agentes são fortemente suspeitos. No entanto, provas consistentes da teratogenicidade de uma substância em humanos não são fáceis de obter. Várias drogas, tais como o Agente Laranja, e algumas drogas sociais (p. ex., dietilamida do ácido lisérgico [LSD], maconha), muitas vezes têm se afirmado causar defeitos congênitos, mas as evidências até o momento não são inteiramente convincentes. Vários estudos demonstraram uma variedade de complicações na gravidez resultante do uso de cocaína, que prontamente atravessa a barreira placentária. Além das malformações estruturais em órgãos como o cérebro, a utilização da cocaína está ligada ao retardo do crescimento intrauterino, parto prematuro e aborto espontâneo, e distúrbios de comportamento pós-natal, tais como o déficit de atenção.

Fatores Físicos

Radiação ionizante

A radiação ionizante é um agente teratogêno potente, e a resposta é tanto dependente da dose como também está relacionada com a fase em que o embrião é irradiado. Além de numerosos estudos em animais, há uma experiência humana direta baseada em sobreviventes da explosão da bomba atômica no Japão e mulheres grávidas a quem foram dadas grandes doses de radiação (até vários milhares de rads) por razões terapêuticas. Não há evidências de que doses de radiação no nível de diagnóstico (apenas alguns milirads) representem uma ameaça significativa para o embrião. No entanto, em consequência da radiação ionizante poder produzir quebras no DNA e como é conhecido, causar mutações, é prudente para uma mulher que esteja grávida evitar a exposição à radiação, se possível, embora a dose no exame de raios X para diagnóstico seja tão pequena que o risco é mínimo.

Embora a radiação ionizante possa causar uma variedade de anomalias nos embriões (p. ex., fenda palatina, microcefalia, malformações das vísceras, membros e esqueleto), os

defeitos no sistema nervoso central são muitos marcantes em embriões irradiados. O espectro vai desde a espinha bífida até o retardamento mental.

Outros fatores físicos

Numerosos estudos sobre os efeitos teratogênicos dos extremos de temperatura e das diferentes concentrações dos gases atmosféricos foram conduzidos em animais experimentais, mas as evidências relacionando qualquer um desses fatores com malformações humanas são ainda equivocadas. Uma exceção é o efeito das concentrações de oxigênio em excesso em recém-nascidos prematuros. Quando esta prática era comum, a **fibroplasia retrolental** desenvolvia-se em mais de 10% dos recém-nascidos prematuros pesando menos de 1,36 kg e em cerca de 1% dos recém-nascidos prematuros pesando entre 1,36 kg e 3,27 kg. Quando esta conexão foi reconhecida, a prática de manter elevadas concentrações de oxigênio em incubadoras cessou, e este problema é agora de apenas interesse histórico.

Fatores Maternos

Numerosos fatores maternos têm sido implicados na gênese de malformações congênitas. A diabetes materna é frequentemente associada ao alto peso ao nascer e a natimortos. Anomalias estruturais ocorrem com muito mais frequência em filhos de mães diabéticas do que em filhos de mães da população em geral. Embora haja uma correlação entre a duração e a gravidade da doença materna e dos efeitos sobre o feto, a causa específica da interferência no desenvolvimento não foi identificada.

Em geral, a nutrição materna não parece ser um fator principal na produção de anomalias (sendo o ácido fólico uma notável exceção), mas se a mãe está gravemente deficiente em iodo, o recém-nascido é suscetível de apresentar sintomas de cretinismo (retardo do crescimento, retardamento mental, mãos curtas e largas, dedos curtos, pele seca e dificuldade para respirar). Agora há evidências consideráveis de que o **tabagismo pesado** por uma mulher grávida leva a um aumento do risco de baixo peso ao nascer e uma baixa taxa de crescimento depois do nascimento.

Fatores Mecânicos

Embora os fatores mecânicos tenham sido implicados na gênese das malformações congênitas durante séculos, apenas mais recentemente tem sido possível relacionar malformações específicas com causas mecânicas. A maioria das anomalias mais comuns, tais como o **pé torto**, a **luxação congênita do quadril** e até mesmo determinadas deformações do crânio, pode ser atribuída em grande parte às pressões intrauterinas anormais impostas ao feto. Esta situação pode, muitas vezes, estar relacionada a malformações uterinas ou a uma redução da quantidade de líquido amniótico (**oligoidrâmnio**).

Faixas amnióticas constringindo os dígitos ou extremidades dos fetos podem estar implicadas como causas de amputações intrauterinas ([Fig. 8.16](#)). Estas faixas formam-se como um resultado de uma dilaceração das membranas extraembrionárias durante a

gravidez. A amostragem da vilosidade coriônica resulta em uma baixa percentagem de defeitos transversais dos membros, mas o mecanismo subjacente ao desenvolvimento do membro defeituoso não é bem compreendido.

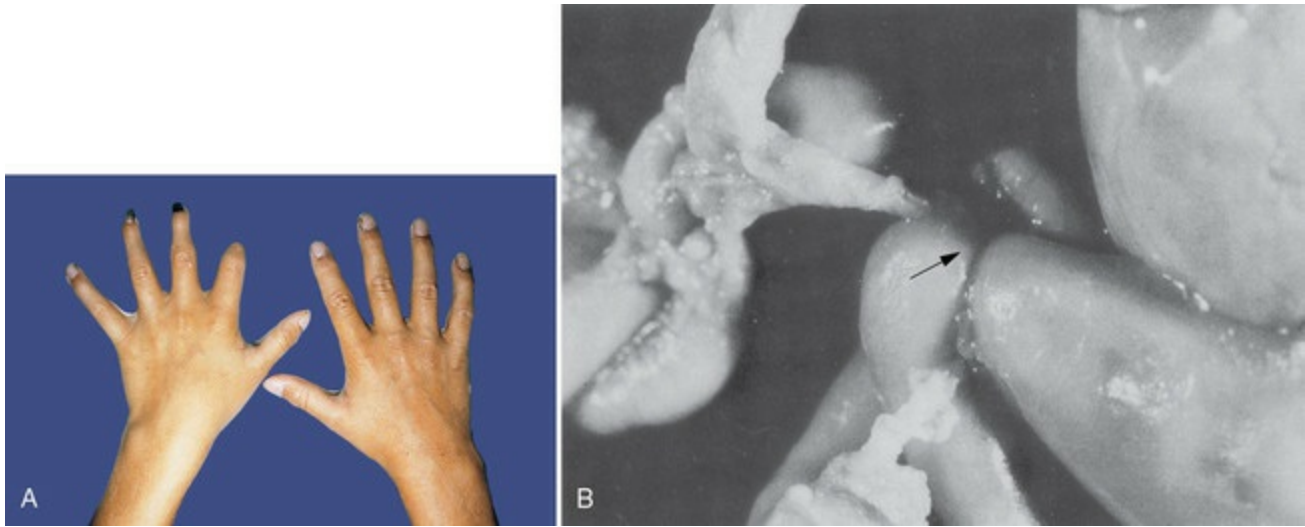


FIG. 8.16 **A**, Amputações digitais da mão esquerda, presumivelmente causadas por faixas amnióticas. **B**, Faixas amnióticas envolvendo o cordão umbilical e os membros de um feto. A seta mostra um anel de constrição em torno da coxa. (**A**, Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich; **B**, de Wigglesworth JS, Singer DB: *Textbook of fetal and perinatal pathology*, 2 vols, Oxford, 1991, Blackwell Scientific)

Distúrbios do Desenvolvimento Resultando em Malformações

Duplicações e Inversão da Assimetria

O exemplo clássico de duplicação é a formação de gêmeos idênticos. Em circunstâncias normais, ambos os membros do par de gêmeos são completamente normais, mas raramente a duplicação está incompleta, e o resultado são os **gêmeos xifópagos** (Figs. 3.15 e 3.16). Os gêmeos podem estar conjugados em quase qualquer local e em qualquer grau. Com as técnicas cirúrgicas modernas, agora é possível separar membros de alguns pares de siameses. Um tipo de gêmeos xifópagos é a condição de **gemelidade parasitária**, em que um membro do par é relativamente normal, mas o outro é representado por um corpo muito menor, muitas vezes, consistindo apenas em torso e membros, ligados a uma área, tal como a boca ou o abdome inferior do gêmeo hospedeiro (Fig. 3.17). Em numerosos gêmeos siameses, um membro do par possui uma assimetria invertida em relação ao outro (Fig. 3.16).

Em casos raros (aproximadamente 1 em 10.000 nascimentos), um indivíduo, de outro modo normal, é encontrado tendo uma parcial ou completa inversão da assimetria dos órgãos internos, uma condição denominada *situs inversus* (Fig. 5.15). Pesquisas moleculares em estágios embrionários iniciais (Fig. 5.13) começaram a fornecer uma explicação do mecanismo para esta condição.

Interações Teciduais Induzindo a Defeitos

Indução ausente ou defeituosa no desenvolvimento inicial (p. ex., indução do sistema nervoso central) é incompatível com a vida, mas distúrbios nas induções posteriores podem causar malformações. A ausência do cristalino (**afacia**) ou de um rim (**agenesia renal**) pode resultar de uma interação indutiva anormal ou ausente.

Ausência da Morte Celular Normal

Geneticamente ou **epigeneticamente** (influências ambientais impostas ao *background* genético), a morte celular programada é um importante mecanismo na escultura de muitas regiões do corpo. A ausência de morte celular interdigital normal tem sido implicada na **sindactilia** (dedos unidos por membranas) (Fig. 10.23A) e na persistência anormal de cauda (Fig. 9.25A para cauda normal). Este último fenômeno tem sido, por vezes, considerado um exemplo de **atavismo** (persistência de estruturas filogeneticamente primitivas).

Falha na Formação do Tubo

A formação de um tubo a partir de uma lâmina epitelial é um mecanismo de

desenvolvimento fundamental. Um caso clássico de falha na formação do tubo é observado nas anomalias de espinha bífida, que são baseadas na fusão incompleta do tubo neural ([Fig. 11.42](#)). (Alguns dos possíveis mecanismos envolvidos na formação normal do tubo neural são discutidos no [Capítulo 11](#)).

Distúrbios da Reabsorção Tecidual

Algumas estruturas presentes no embrião inicial devem ser reabsorvidas para que o desenvolvimento subsequente prossiga normalmente. Exemplos são as membranas que cobrem as futuras aberturas oral e anal. Estas membranas são constituídas de lâminas apostas de ectoderme e endoderme, mas se as células mesodérmicas se interpõem entre as duas e este tecido torna-se vascularizado, não ocorre a dissolução destas membranas. A **atresia anal** é uma anomalia comum deste tipo ([Fig. 15.19](#)).

Falha da Migração

A migração é um importante fenômeno de desenvolvimento que ocorre em nível de células ou de órgãos inteiros. A crista neural é um exemplo clássico de migrações em massa em nível celular, e distúrbios na migração podem causar anormalidades em qualquer das estruturas para as quais a crista neural é uma precursora (p. ex., timo, vias de saída do coração, medula suprarrenal). Em nível de órgãos, os rins realizam uma migração marcante na cavidade abdominal, desde a sua origem na região pélvica; e os testículos migram da cavidade abdominal para os escrotos. Os **rins pélvicos** ([Fig. 16.15](#)) e os testículos retidos (**criptorquidia**) são relativamente comuns.

Inibição do Desenvolvimento

No início da história da teratologia, algumas malformações foram reconhecidas como a persistência de estruturas em um estado normal no estágio inicial do desenvolvimento. Muitos dos padrões do **lábio leporino** e da **fenda palatina** ([Figs. 14.16 e 14.17](#)) são exemplos de inibição do desenvolvimento, embora seja incorreto supor que o desenvolvimento foi totalmente inibido desde a 6^a para 8^a semana da embriogênese. Outro exemplo de persistência de um estágio inicial no desenvolvimento é a do **duto tireoglosso** ([Fig. 14.45](#)), no qual as células epiteliais persistentes marcam o caminho para a glândula tireóidea, uma vez que ela migra da base da língua para sua posição normal.

Destruição de Estruturas Formadas

Muitas doenças e produtos químicos teratogênicos produzem malformações pela destruição de estruturas já existentes. Caso a estrutura esteja no estágio primordial inicial, todos os tecidos que os primórdios darão origem estarão ausentes ou malformados. A interferência com o fornecimento de sangue de uma estrutura pode causar padrões incomuns de malformações. Na gênese da **focomelia** ([Fig. 8.2](#)), danos aos

vasos sanguíneos proximais podem destruir os primórdios dos segmentos proximais dos membros, mas as células do broto do membro distal que dão origem às mãos ou aos pés podem ser poupadas se a microvascularização distal do broto do membro permanecer intacta.

Falhas para Fundir ou Mesclar

Quando duas estruturas, como os processos palatinos, não conseguem se encontrar no momento crítico, elas provavelmente permanecerão separadas. Da mesma forma, os deslocamentos relativos do mesênquima (fusão) que estão envolvidos na formação da mandíbula podem não ocorrer no momento programado ou em quantidades adequadas. Isto representa algumas das malformações da face inferior.

Hipoplasia e Hiperplasia

A formação normal da maioria dos órgãos e estruturas complexas necessita de quantidade e distribuição precisas de proliferação celular. Se a proliferação celular na formação de um órgão for anormal, a estrutura pode tornar-se muito pequena (**hipoplásica**) (Fig. 16.12B) ou muito grande (**hiperplásica**). Mesmo os menores distúrbios do crescimento podem provocar graves problemas em regiões complexas, como a face. Ocasionalmente, ocorre o **gigantismo** de uma estrutura, como no caso de um dígito (Fig. 8.17) ou de um membro inteiro. O mecanismo subjacente para este crescimento excessivo permanece obscuro.



FIG. 8.17 Gigantismo (macroductilia) do dedo grande. (Da coleção de Robert J. Gorlin, Division of Oral and Maxillofacial Pathology, University of Minnesota Dental School, cortesia do Dr. Ioannis Koutlas)

Defeito dos Receptores

Algumas malformações congênicas podem ser atribuídas a defeitos em moléculas receptoras específicas. Uma das primeiras a ser reconhecida é a **síndrome da feminização testicular**, na qual a falta de receptores de testosterona resulta no desenvolvimento de um típico fenótipo feminino em um indivíduo masculino geneticamente (Fig. 9.13A).

Campos Defeituosos

A morfogênese adequada de muitas regiões do corpo está sob o controle de campos morfogenéticos mal compreendidos. Estas regiões do corpo estão sob o controle de um plano geral de desenvolvimento. Distúrbios nos limites ou nos controles gerais dos campos podem, algumas vezes, dar origem a anomalias maciças. Um exemplo é a fusão dos campos dos membros inferiores, que está provavelmente associada com um grande defeito no campo que controla o desenvolvimento da região caudal do corpo. Esta anomalia semelhante a uma sereia é denominada **sirenomelia** (Fig. 8.1B), e é um exemplo extremo do que é chamado de **síndrome da regressão caudal**, resultante de uma função do gene T anormal (p. 82).

Efeitos Secundários de Outros Distúrbios do Desenvolvimento

Como grande parte do desenvolvimento normal envolve o estreito entrelaçamento de processos individuais ou da construção sobre estruturas completas, não é de se estranhar que muitas malformações sejam manifestações secundárias a outros distúrbios no processo embrionário. Há numerosos exemplos no desenvolvimento craniofacial. Alguns casos de fenda palatina foram atribuídos a um alargamento da base do crânio no qual os processos palatinos, que poderiam ter sido normais, são incapazes de fazer contato na linha média.

As probóscides tubulares, isoladas ou muito separadas, que aparecem em certas anomalias faciais importantes, tais como a **ciclopia** ([Fig. 8.18](#)), são muito difíceis de serem explicadas, a menos que se compreenda que um dos vários defeitos primários, seja por tecido demais ou de menos na região mediana da face, impediu que os dois primórdios nasais se unissem na linha média. No caso da ciclopia, o defeito primário é geralmente uma deficiência do tecido do cérebro anterior que resulta de uma deficiente sinalização do *sonic hedgehog* (ver [Correlação Clínica 14.1](#)), e os defeitos faciais são secundários a isto.



FIG. 8.18 Ciclopia em um recém-nascido.

Observar a tromba carnuda acima dos olhos parcialmente fundidos. (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich)

Defeitos da Camada Germinativa

Uma compreensão do desenvolvimento normal pode explicar a base para um conjunto aparentemente diversificado de anomalias ([Correlação Clínica 8.1](#)). **Displasias ectodérmicas**, que são baseadas em anormalidades na camada germinativa ectodérmica, podem incluir malformações tão diversas como o cabelo fino, dentes malformados, baixa estatura, pele seca e escamosa e unhas hipoplásicas ([Fig. 8.19](#)). Outras síndromes com anormalidades fenotípicas diversas estão relacionadas com defeitos da crista neural (ver [Capítulo 12](#)).

Correlação Clínica 8.1 Diagnóstico e Tratamento de Defeitos Congênitos

Até algumas décadas atrás, os defeitos de nascimento eram diagnosticados apenas depois do parto, e às vezes decorriam anos depois do nascimento para um defeito ser descoberto e tratado. Embora isto ainda possa acontecer atualmente, alterações tecnológicas permitem o diagnóstico e o tratamento precoce de certas malformações congênicas.

Um dos primeiros avanços foi a tecnologia associada à cariotipagem e a análise dos cromossomos sexuais. Inicialmente, estas técnicas foram aplicadas após o nascimento para diagnosticar condições baseadas nas anormalidades no número ou nas estruturas dos cromossomos. Depois do desenvolvimento da amniocentese (a remoção de amostras do líquido amniótico durante a gravidez inicial), a análise cromossômica pode ser aplicada para as células do líquido amniótico. Esta abordagem foi particularmente útil no diagnóstico da síndrome de Down, e também permitiu um diagnóstico pré-natal do sexo do bebê. Análises bioquímicas do líquido amniótico permitiram o diagnóstico de numerosos erros inatos de metabolismo e defeitos do tubo neural (este último através da detecção da **proteína S-100**, que extravasa pela abertura do tubo neural para o líquido amniótico).

Mais recentemente, foram desenvolvidas técnicas para a amostragem direta do tecido das vilosidades coriônicas. A análise da genética molecular das células obtidas a partir destas amostras pode agora ser utilizada para diagnosticar uma ampla variedade de condições. A relação risco-benefício desta técnica está ainda sendo debatida.

Com o desenvolvimento das técnicas de imagem, tais como o ultrassom, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética, a visualização das estruturas morfológicas dos fetos tornou-se possível ([Figs. 18.11](#) até [18.14](#)). Estas imagens podem servir como uma orientação direta para os cirurgiões que estão tentando corrigir certas malformações pela cirurgia intrauterina. Como as feridas cirúrgicas em fetos normalmente curam sem cicatrizes, a cirurgia corretiva fetal tem vantagens distintas (ver [Capítulo 18](#)).



FIG. 8.19 Dentes altamente hipoplásicos em um paciente com displasia ectodérmica. Este paciente também apresentava cabelos ralos. (Da coleção de Robert J. Gorlin, Division of Oral and Maxillofacial Pathology, University of Minnesota Dental School, cortesia do Dr. Ioannis Koutlas)

Caso Clínico

Uma mulher de 40 anos de idade que tem alcoolismo crônico, fuma muito e também, por vezes, usa cocaína, dá à luz uma criança com anencefalia grave. Ela já tinha dado à luz uma criança com uma forma menos grave de espinha bífida. Outra criança, embora pequena em estatura, com aparência normal, mas que tinha problemas comportamentais na escola.

Qual é a base provável para esta história?

Resumo

Distúrbios no desenvolvimento têm sido reconhecidos há séculos, mas uma ligação direta entre os teratógenos ambientais e os defeitos humanos congênitos não foram apresentados até 1941.

O desenvolvimento anormal é geralmente resultado de influências do meio ambiente sobrepostas à suscetibilidade genética. Os fatores envolvidos no desenvolvimento anormal incluem idade, raça, país, nutrição e época do ano. O estudo do desenvolvimento anormal é a teratologia, e um agente que causa o desenvolvimento anormal é um teratógeno.

Fatores genéticos causam um número significativo de defeitos congênitos. O número de cromossomos anormais está associado à morte pré-natal e síndromes de estruturas anormais. As causas mais comuns de anormalidades são monossomias e trissomias, que são muitas vezes o resultado da não disjunção durante a meiose. Outras malformações baseiam-se em anormalidades da estrutura cromossômica. Certas malformações estão baseadas em mutações genéticas.

Fatores ambientais que levam a desenvolvimentos defeituosos incluem infecções maternas, teratógenos químicos, fatores físicos, como a radiação ionizante, fatores maternos e fatores mecânicos.

Uma variedade de distúrbios do mecanismo de desenvolvimento pode estar envolvida na produção de uma dada malformação congênita, incluindo as duplicações, falhas nas interações teciduais indutivas, ausência de morte celular normal, falha na formação do tubo, distúrbios na reabsorção tecidual, falha da migração, parada do desenvolvimento, destruição de estruturas já formadas, falha para fundir ou mesclar, hipoplasia ou hiperplasia, defeitos nos receptores, campos defeituosos, efeitos secundários de outros distúrbios de desenvolvimento e defeitos nas camadas de células germinativas.

Com a evolução tecnológica, agora é possível diagnosticar um maior número de defeitos congênitos *in utero*. Técnicas de diagnóstico incluem a cariotipagem e análise dos cromossomos sexuais em células obtidas do líquido amniótico, análise bioquímica do líquido amniótico, análise bioquímica e molecular de células obtidas do líquido amniótico ou biópsia das vilosidades coriônicas, e técnicas de imagem, especialmente a ultrassonografia. Houve algumas tentativas para corrigir malformações por cirurgia *in utero*.

Questões de Revisão

1. A focomelia é mais provável que seja vista depois da exposição materna a qual agente teratogênico durante o primeiro trimestre da gravidez?
A Álcool
B Aminopterina
C Andrógenos
D Radiação ionizante
E Talidomida
2. Qual destas anomalias pode ser atribuída a um distúrbio na reabsorção tecidual?
A Rim pélvico
B Lábio leporino
C Atresia anal
D Agenesia renal
E Dígito amputado *in utero*
3. Qual das seguintes alternativas é responsável por uma maior porcentagem de malformações congênitas?
A Infecções maternas
B Teratógenos químicos
C Condições baseadas geneticamente
D Radiações ionizantes
E Fatores desconhecidos
4. Acredita-se agora que a deficiência de ácido fólico seja a causa principal de qual classe de malformações?
A Trissomias
B Defeitos do tubo neural
C Genitália ambígua
D Poliploidia
E Duplicações
5. A fenda palatina é o resultado de um defeito em qual mecanismo de desenvolvimento?
A Falha na fusão

B Falha para mesclar

C Falha na interação tecidual indutiva

D Distúrbio na reabsorção tecidual

E Ausência de morte celular normal

6. Um aumento na incidência de qual condição está fortemente associado ao aumento da idade materna?

A Trissomia do 18

B Trissomia do 21

C Trissomia do 13

D Anencefalia

E Genitália externa ambígua

7. Uma mulher que estava em um acidente de carro e sofreu uma contusão abdominal durante o quarto mês de gravidez deu à luz uma criança com fenda palatina. Ela processou o motorista do outro carro para as despesas relacionadas ao tratamento do defeito de nascimento e alegou que o problema foi causado pelo acidente. Você foi convidado a ser uma testemunha de defesa. Como interpretaria o caso?

8. Uma mulher que tomou um novo sedativo durante o segundo mês de gravidez sentiu-se enjoada após a ingestão do fármaco e depois de duas semanas deixou de tomá-la. Ela deu à luz uma criança que apresentava um defeito septal do coração e processou o fabricante da droga. Ela alegou que o defeito foi causado pela droga que a fazia sentir-se nauseada. Você foi convidado a ser testemunha do fabricante. Como apresentaria o caso?

9. Qual é a causa provável de um recém-nascido apresentar uma forte torção do tornozelo?

10. Uma criança com 3 anos de idade é muito menor que o normal, tem cabelos ralos e dentes irregulares. Qual é a base provável para esta constelação de defeitos?

Referências

- Bookstein, F. L., et al. Geometric morphometrics of corpus callosum and subcortical structures in the fetal alcohol-affected brain. *Teratology*. 2001; 63:4–32.
- Botto, L. D., et al. Neural-tube defects. *N Engl J Med*. 1999; 341:1509–1519.
- Butterworth, C. E., Bendich, A. Folic acid and the prevention of birth defects. *Annu Rev Nutr*. 1996; 16:73–97.
- Buyse M.L., ed. Birth defects encyclopedia. Dover, Mass: Centre for Birth Defects Information Services, 1990.
- Catilla, E. E., et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology*. 1996; 54:273–277.
- Cohen, M. M. *The child with multiple birth defects*, ed 2. New York: Oxford; 1997.
- Cooper, M. K., et al. Teratogen-mediated inhibition of target tissue response to Shh signaling. *Science*. 1998; 280:1603–1607.
- Copp, A. J., Greene, N. D.E. Genetics and development of neural tube defects. *J Pathol*. 2009; 220:217–230.
- Czeizel, A. E., Dudas, I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*. 1992; 327:1832–1835.
- Entezami, M., et al. *Ultrasound diagnosis of fetal anomalies*. Stuttgart: Thieme; 2004.
- Erickson J.D., ed. Congenital malformations surveillance report. *Teratology*. 1997; 56:1–175.
- Fanaroff, A., Martin, R. J. *Neonatal-perinatal medicine*, ed 6. St. Louis: Mosby; 1997.
- Frazer, C. Of mice and children: reminiscences of a teratogeneticist. *Issues Rev Teratol*. 1990; 5:1–75.
- Ganapathy, V., Leibach, F. H. Current topic: human placenta. A direct target for cocaine action. *Placenta*. 1994; 15:785–795.
- Goodman, F. R. Congenital abnormalities of body patterning: embryology revisited. *Lancet*. 2003; 362:651–662.
- Gorlin, R. J., Cohen, M. M., Hennekam, R. C.M. *Syndromes of the head and neck*, ed 4. Oxford: Oxford University Press; 2001.
- Hansen, D. K. The embryotoxicity of phenyto: an update on possible mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1991; 197:361–368.
- Ikonomidou, C., et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. *Science*. 2000; 287:1056–1060.
- Ito, T., et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science*. 2010; 327:1345–1350.
- Jones, K. L. The effects of alcohol on fetal development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2011; 93:3–11.
- Jones, K. L. *Smith's recognizable patterns of human malformation*, ed 4. Philadelphia: Saunders; 1988.

- Kallen, B., Mastroiacovo, P., Robert, E. Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1996; 65:160–166.
- Lacombe, D. Transcription factors in dysmorphology. *Clin Genet.* 1999; 55:137–143.
- Lloyd, M. E., et al. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *Q J Med.* 1999; 92:551–563.
- Miller, R. K., et al. Periconceptional vitamin A use: how much is teratogenic? *Reprod Toxicol.* 1998; 12:75–88.
- Mills, J. L., et al. Vitamin A and birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177:31–36.
- Munger, R. G., et al. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology.* 1996; 54:27–33.
- Naeye, R. L. *Disorders of the placenta, fetus, and neonate.* St. Louis: Mosby; 1992.
- Nieuwenhuis, E., Hui, C.-C. Hedgehog signaling and congenital malformations. *Clin Genet.* 2004; 67:193–208.
- Nishimura, H., Okamoto, N. *Sequential atlas of human congenital malformations.* Baltimore: University Park Press; 1976.
- Nyberg, D., Mahony, B., Pretorius, D. *Diagnostic ultrasound of fetal anomalies.* St. Louis: Mosby; 1990.
- Packham, E. A., Brook, J. D. T-box genes in human disorders. *Hum Mol Genet.* 2003; 12:R37–R44.
- Paré, A. *On monsters and marvels.* Chicago: University of Chicago Press; 1982.
- Persaud T.V.N., Chudley A.E., Skalko R.G., eds. Basic concepts in teratology. New York: Liss, 1985.
- Polifka, J. E., Friedman, J. M. Clinical teratology: identifying teratogenic risks in humans. *Clin Genet.* 1999; 56:409–420.
- Pont, S. J., et al. Congenital malformations among liveborn infants with trisomies 18 and 13. *Am J Med Genet A.* 2006; 140:1749–1756.
- Rajkumar, S. V. Thalidomide: tragic past and promising future. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79:899–903.
- Reed, G. B., Claireaux, A. E., Bain, A. D. *Diseases of the fetus and newborn.* St. Louis: Mosby; 1989.
- Riley, E. P., McGee, C. L. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview with emphasis on changes in brain and behavior. *Exp Biol Med.* 2005; 230:357–365.
- Spranger, J., et al. Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group. *J Pediatr.* 1982; 100:160–165.
- Stephens, T. D., Fillmore, B. J. Hypothesis: thalidomide embryopathy. Proposed mechanism of action. *Teratology.* 2000; 61:189–195.
- Stoler, J. M., Holmes, L. B. Recognition of facial features of fetal alcohol syndrome in the newborn. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004; 127C:21–27.
- Sulik, K. K. Genesis of alcohol-induced craniofacial dysmorphism. *Exp Biol Med.* 2005; 230:366–375.
- Sulik, K. K., Alles, A. J. Teratogenicity of the retinoids. In: Saurat J.-H., ed. *Retinoids: 10 years on.* Basel: Karger; 1991:282–295.

Twining, P., McHugo, J. M., Pilling, D. W. *Textbook of fetal anomalies*. London: Churchill Livingstone; 2000.

Volpe, J. J. Effect of cocaine use on the fetus. *N Engl J Med*. 1992; 327:399–407.

Warkany, J. *Congenital malformations*. St. Louis: Mosby; 1971.

Wigglesworth, J. S., Singer, D. B. *Textbook of fetal and perinatal pathology*; 2. Blackwell Scientific, Oxford, 1991.

Willis, R. A. *The borderland of embryology and pathology*, ed 2. London: Butterworth; 1962.

Wilson, G. N. Genomics of human dysmorphogenesis. *Am J Med Genet*. 1992; 42:187–196.

Wilson, J.G., Fraser, F.C., eds. *Handbook of teratology*; 1-4. Plenum, New York, 1977.

Zinn, A. R., Ross, J. L. Turner syndrome and haploinsufficiency. *Curr Opin Genet Dev*. 1998; 8:322–327.

PARTE II

Desenvolvimento dos Sistemas Corporais

OUTLINE

Capítulo 9: Sistemas Tegumentar, Esquelético e Muscular

Capítulo 10: Desenvolvimento dos Membros

Capítulo 11: Sistema Nervoso

Capítulo 12: Crista Neural

Capítulo 13: Órgãos dos Sentidos

Capítulo 14: Cabeça e Pescoço

Capítulo 15: Sistemas Digestório e Respiratório e Cavidades Corporais

Capítulo 16: Sistema Urogenital

Capítulo 17: Sistema Cardiovascular

Capítulo 18: O Período Fetal e o Nascimento

Sistemas Tegumentar, Esquelético e Muscular

A construção dos tecidos do corpo envolve fenômenos de desenvolvimento em dois níveis de organização. Um é o nível de células individuais, no qual as células que dão origem ao tecido vão aumentando sua especialização por meio de um processo chamado de **citodiferenciação** (discussão sobre restrição, determinação e diferenciação, [\[p. 85\]](#)). No próximo nível de complexidade, vários tipos de células desenvolvem-se em conjunto para formar tecidos específicos pelo processo chamado de **histogênese**. Este capítulo discute o desenvolvimento de três importantes tecidos do corpo: pele, osso e músculo. A histogênese de cada um desses tecidos exemplifica aspectos importantes do desenvolvimento.

Sistema Tegumentar

A pele consiste em epiderme e derme, e é uma das maiores estruturas do corpo. A epiderme representa a interface entre o corpo e seu ambiente externo, e sua estrutura está bem adaptada às necessidades funcionais locais. Uma simples observação das áreas, tais como o couro cabeludo e as palmas das mãos, mostra que a estrutura da pele varia de uma parte do corpo para outra. Estas variações locais resultam de interações indutivas entre o ectoderme e o mesênquima subjacente. As anormalidades associadas ao sistema tegumentar são apresentadas posteriormente na [Correlação Clínica 9.1](#).

Epiderme

Desenvolvimento Estrutural

A camada mais externa da pele começa como uma simples camada de células ectodérmicas ([Fig. 9.1A](#)). Com o progresso do desenvolvimento, o ectoderme passa a apresentar várias camadas e as diferenças regionais na estrutura tornam-se aparentes.

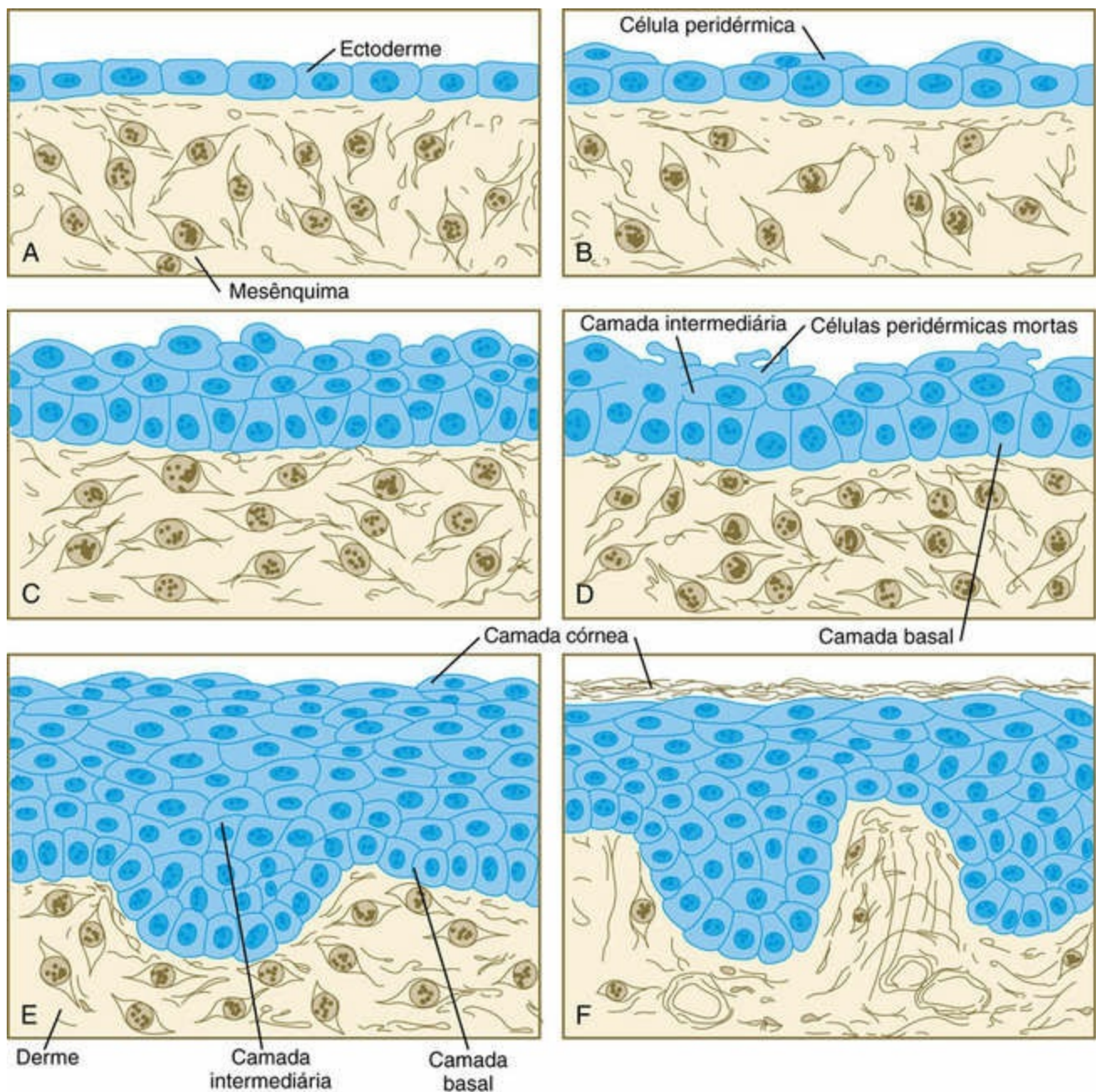


FIG. 9.1 Estágios da histogênese da pele humana.

A, Com 1 mês. **B**, Com 2 meses. **C**, Com 2½ meses. **D**, Com 4 meses. **E**, Com 6 meses. **F**, Pós-natal. (Adaptado de Carlson B: Patten's foundations of embryology, Ed 6, New York, 1996, McGraw-Hill.)

O primeiro estágio de formação da epiderme é a formação de uma camada externa delgada de células achatadas conhecida como **periderme**, ao final do primeiro mês de gestação (**Fig. 9.1B**). As células do periderme, presentes na epiderme de todos os embriões amnióticos, parecem estar envolvidas nas trocas de água, sódio e, possivelmente, glicose entre o líquido amniótico e a epiderme.

No terceiro mês, a epiderme torna-se uma estrutura de três camadas, com a camada basal (ou germinativa) mitoticamente ativa, uma camada intermediária de células (**Fig. 9.1D**), que representa a progênie de células-tronco em divisão da camada basal, e a camada superficial de células peridérmicas que apresentam saliências características na superfície (**Fig. 9.2**). As células peridérmicas contêm grande quantidade de glicogênio, mas a função deste glicogênio ainda é incerta.

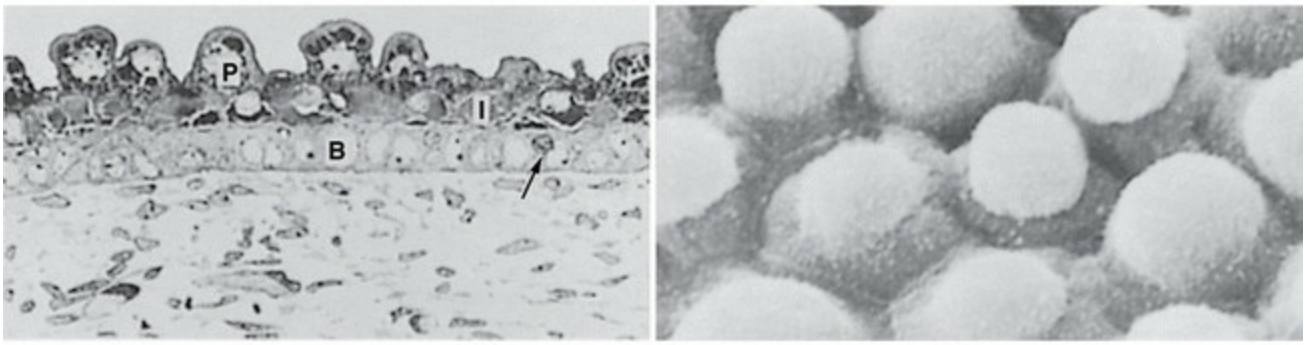


FIG. 9.2 Fotomicrografia de luz (*esquerda*) e fotomicrografia eletrônica de varredura (*direita*) da epiderme de um embrião humano com 10 semanas. As saliências proeminentes da superfície vistas na micrografia de varredura estão representadas pela superfície irregular da periderme (P) na micrografia de luz. A seta na figura da *esquerda* aponta para um melanócito na camada basal (B) da epiderme. I, camada intermediária da epiderme. (De Sybert VP, Holbrook KA: In Reed G, Claireaux A, Bain A: Diseases of the fetus and newborn, St. Louis, 1989, Mosby.)

Durante o sexto mês, a epiderme sob a periderme se diferencia nas camadas definitivas características da epiderme pós-natal. Muitas células peridérmicas sofrem morte celular programada (**apoptose**) e descamam, caindo no líquido amniótico. A epiderme torna-se uma barreira entre o feto e o ambiente externo em vez de participar das trocas entre os dois. A mudança na função da epiderme fetal pode ter valor adaptativo porque ocorre no momento em que os resíduos urinários começam a se acumular no líquido amniótico.

Células Imigrantes na Epiderme

Apesar de sua aparência histológica homogênea, a epiderme é na realidade um mosaico celular, recebendo contribuições de células derivadas não somente do ectoderme de superfície, mas também de outros precursores, tais como da crista neural ou do mesoderme. Estas células desempenham papéis específicos importantes na função da pele.

No início do segundo mês, os **melanoblastos** derivados da crista neural migram para a derme embrionária; um pouco mais tarde, eles migram para a epiderme. Embora os melanoblastos possam ser reconhecidos inicialmente por coloração com um anticorpo monoclonal (HMB-45, que reage com um antígeno citoplasmático comum nos melanoblastos e **melanomas** [tumores de células pigmentares]), estas células não começam a produzir quantidades reconhecíveis do pigmento até a metade da gravidez. Esta produção ocorre mais no início em indivíduos fortemente pigmentados do que em indivíduos com a pele mais clara. A diferenciação dos melanoblastos em **melanócitos** maduros envolve a formação de grânulos de pigmento chamados de **melanossomos**, a partir dos **pré-melanossomos**.

O número de células pigmentares na pele não difere muito entre as várias raças, mas os melanócitos de indivíduos de pele mais escura contêm mais grânulos pigmentares por célula. O **albinismo** é um traço genético caracterizado pela falta de pigmentação, mas os albinos geralmente contêm números normais de melanócitos na sua pele. Os melanócitos dos albinos são geralmente incapazes de expressar a pigmentação porque eles não têm a enzima **tirosinase**, envolvida na conversão do aminoácido tirosina em **melanina**.

No fim do primeiro trimestre, a epiderme é invadida pelas **células de Langerhans**, que derivam de precursores na medula óssea. Estas células são componentes periféricos do sistema imune e estão envolvidas na apresentação de antígenos; elas cooperam com os linfócitos T (células brancas do sangue envolvidas nas respostas imunes celulares) na pele para iniciar as respostas mediadas por célula contra antígenos estranhos. As células de Langerhans estão presentes em pouca quantidade (cerca de 65 células/mm² da epiderme) durante os primeiros dois trimestres de gravidez, mas em seguida seu número aumenta várias vezes para 2% a 6% do número total de células epidérmicas no adulto.

Um terceiro tipo celular da epiderme, a **célula de Merkel**, aparece na epiderme palmar e plantar em 8 a 12 semanas de gestação e está associada a terminações nervosas livres. Derivadas da crista neural, estas células funcionam como mecanorreceptores de adaptação lenta da pele, mas evidências citoquímicas sugerem que elas possam também funcionar como células neuroendócrinas em algum estágio.

Diferenciação Epidérmica

A progressão de uma simples camada de ectoderme para um epitélio estratificado requer a ativação do fator de transcrição **p63**, possivelmente em resposta aos sinais da derme mesenquimal subjacente. Subsequentemente, através da ação de um microRNA (**miR-203**), o p63 deve ser inativado nas células da epiderme estratificada para entrar no seu programa terminal de diferenciação, envolvendo sua saída do ciclo celular.

Quando a epiderme com várias camadas se estabelece, uma organização regular de células e uma sequência de diferenciação aparecem dentro dela (**Fig. 9.3**). As **células-tronco*** da camada basal (**estrato basal**) dividem-se e contribuem com células-filhas para a próxima camada, o **estrato espinhoso**. O movimento das células epidérmicas longe da camada basal é precedido pela perda da adesão aos componentes da lâmina basal (p. ex., fibronectina, laminina e colágenos tipos I e IV). Estas propriedades celulares podem ser explicadas pela perda de várias **integrinas**, que aderem as células basais à lâmina basal subjacente. As células do estrato espinhoso produzem feixes proeminentes de filamentos de **queratina**, que convergem para os desmossomos discoides e aderem as células umas às outras.

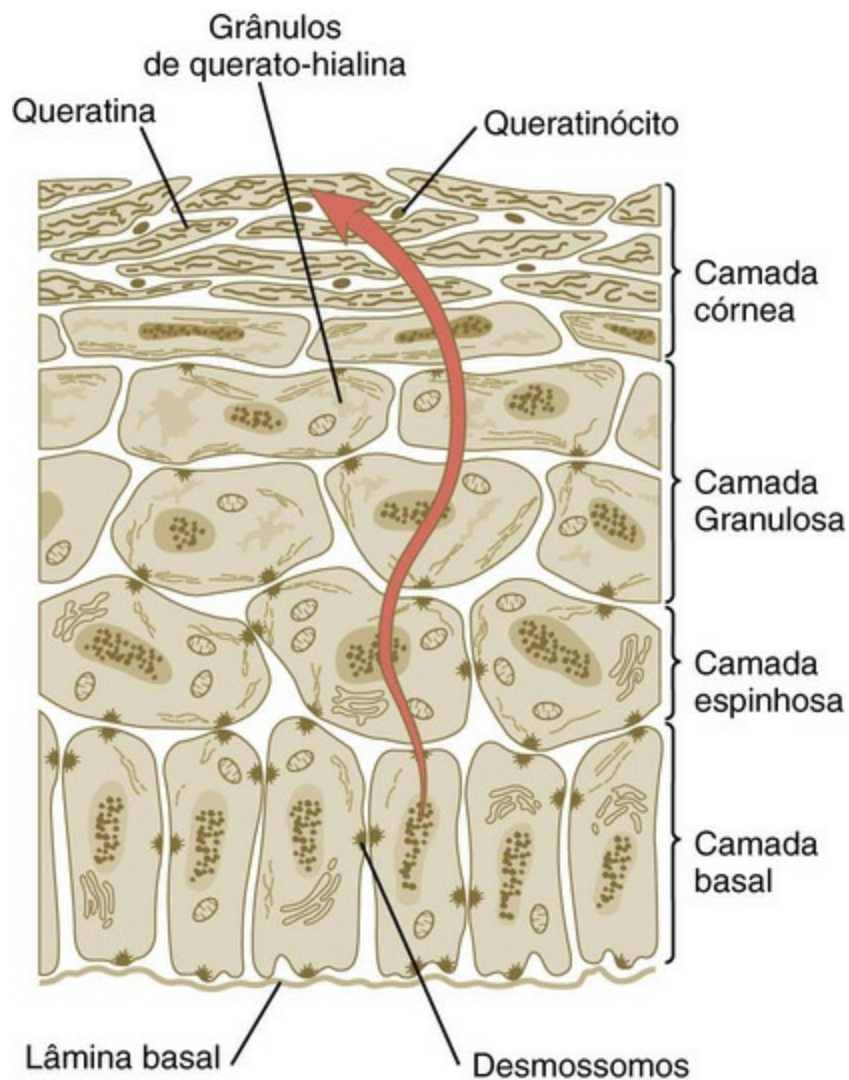


FIG. 9.3 Camadas da epiderme humana totalmente formada.

As células que surgem na camada basal sofrem diferenciação terminal em queratinócitos ao avançarem para a superfície. (Adaptado de Carlson B: Patten's foundations of embryology, Ed 6, New York, 1996, McGraw-Hill.)

Os **grânulos de querato-hialina**, outro marcador da diferenciação epidérmica, começam a aparecer no citoplasma das células mais externas e pós-mitóticas do estrato espinhoso e são componentes proeminentes do estrato granuloso. Os grânulos de querato-hialina são compostos de dois tipos de agregados proteicos — um rico em histidina e outro rico em enxofre — intimamente associados aos feixes de filamentos de queratina. Devido a seu grande conteúdo de queratina, as células epidérmicas recebem o nome genérico de **queratinócitos**. À medida que os queratinócitos se movem para o estrato granuloso, seus núcleos começam a mostrar sinais característicos de diferenciação terminal, tais como aparência achatada, massas densas de cromatina nuclear, e sinais precoces de ruptura da membrana nuclear. Nestas células, os feixes de queratina tornam-se mais proeminentes, o peso molecular das queratinas sintetizadas é maior que nos queratinócitos menos maduros.

Quando as células movem-se para a camada mais externa, o **estrato córneo**, elas perdem seus núcleos e assemelham-se a sacos achatados densamente agrupados com filamentos de queratina. As células desta camada estão ligadas entre si pela proteína **filagrina**, rica em histidina, derivada de um dos componentes granulares da querato-

hialina. Dependendo da região da superfície do corpo, as células do estrato córneo se acumulam para formar aproximadamente de 15 a 20 camadas de células mortas. Na vida pós-natal, seja por fricção ou por degradação de desmossomos e filagrina, estas células eventualmente descamam (p.ex. cerca de 1.300 células/cm²/hora no antebraço humano) e geralmente se acumulam como poeira de casa.

Estudos bioquímicos correlacionaram a expressão das proteínas queratina com os estágios específicos de diferenciação epidérmica. As queratinas K5, K14 e K15 são expressas na camada basal, mas quando o estrato espinhoso se desenvolve, as células nesta camada passam a expressar K1 e K10. A loricrina e a filagrina, proteínas de ligação intracelular, aparecem quando o estrato granuloso e o estrato córneo se desenvolvem no feto inicial.

A proliferação das células epidérmicas basais está sob o controle de uma variedade de fatores de crescimento. Alguns deles estimulam e outros inibem a mitose. No pós-natal, geralmente os queratinócitos gastam cerca de 4 semanas para passar da camada basal da epiderme até sofrerem descamação, mas em algumas doenças de pele, como a **psoríase**, a proliferação das células epidérmicas é pouco controlada, e os queratinócitos podem descamar em 1 semana a partir da sua formação.

Uma característica proeminente da pele, particularmente a pele espessa da palma das mãos e sola dos pés, é a presença de papilas e cristas epidérmicas. Na ponta dos dedos, as cristas formam alças e espiras com um padrão de impressão digital único característico de cada indivíduo. Estes padrões formam a base da ciência da **dermatografia**, na qual os padrões constituem a base de análises genéticas ou investigações criminais.

A formação das cristas epidérmicas está intimamente associada ao aparecimento inicial dos **coxins volares** nas superfícies ventrais dos dedos das mãos e dos pés (**Fig. 9.4**). Os coxins volares formam-se primeiramente nas palmas das mãos com cerca de 6 ½ semanas, e por volta de 7 ½ semanas, eles se formam nos dedos dos pés. Os coxins volares começam a regredir com cerca de 10 ½ semanas, mas enquanto estão presentes, eles preparam o ambiente para a formação das cristas epidérmicas, que ocorre entre 11 e 17 semanas. Eventos semelhantes nos pés ocorrem aproximadamente 1 semana depois de ocorrerem nas mãos.

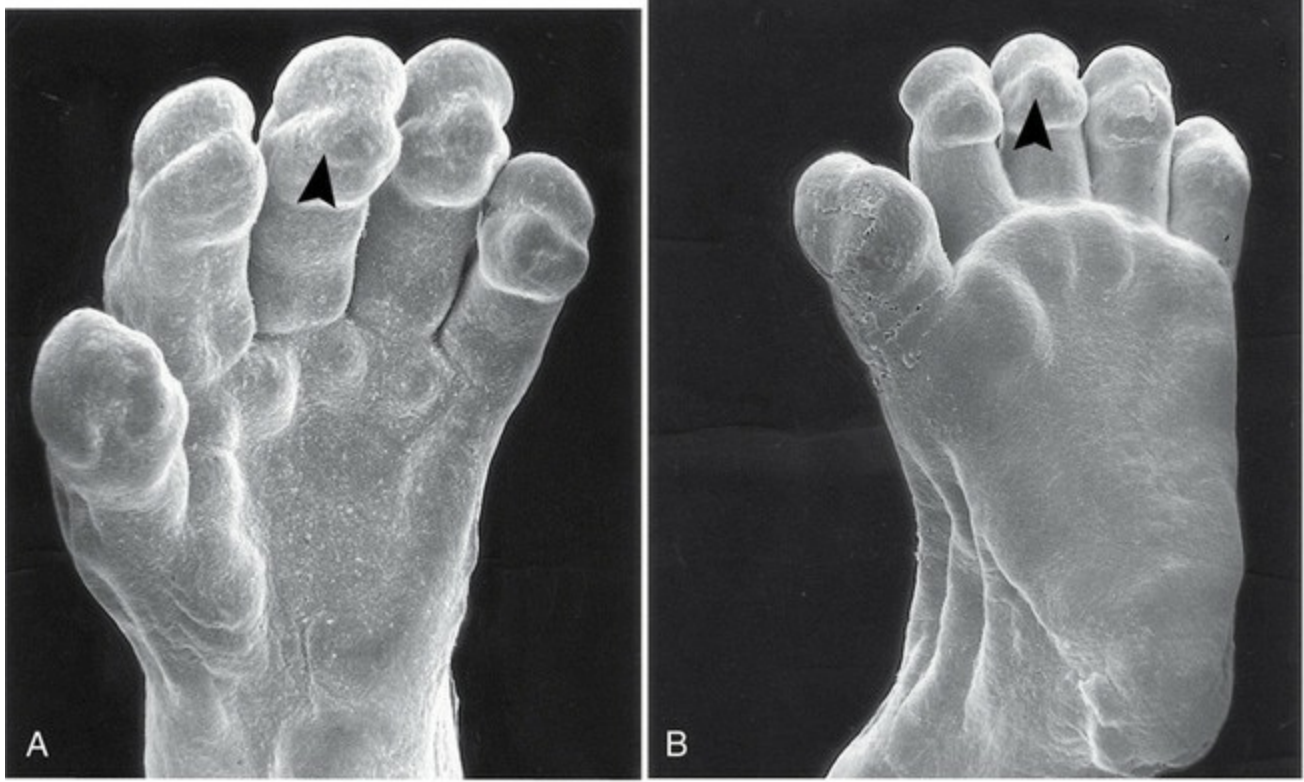


FIG. 9.4 Micrografias eletrônicas de varredura das superfícies ventrais da mão (A) e do pé (B) de um embrião humano no fim da segunda semana. Os coxins volares são proeminentes perto das pontas dos dedos (*cabeças de setas*). (De Jirásek J: Atlas of human prenatal morphogenesis, Amsterdam, 1983, Martinus Nijhoff.)

O padrão das cristas epidérmicas está correlacionado com a morfologia dos coxins volares quando as primeiras papilas se formam. Quando um coxim volar é alto e redondo, as cristas epidérmicas formam espiras; quando o coxim volar é baixo, forma-se um arco. Um coxim de altura intermediária resulta em uma configuração em alça da crista epidérmica digital. O momento de formação das cristas também parece influenciar na morfologia: uma formação precoce das cristas associa-se a espiras e uma formação tardia é associada a arcos. A base primária para os padrões dermatográficos ainda é desconhecida.

Quando as cristas epidérmicas se formam primeiro, as pontas dos dedos ainda estão lisas, e a epiderme fetal é coberta com células peridérmicas. Abaixo da superfície lisa, entretanto, começa a se formar cristas epidérmicas e dérmicas (**Fig. 9.5**). No final do quinto mês de gestação, as cristas epidérmicas tornam-se características reconhecíveis na superfície.

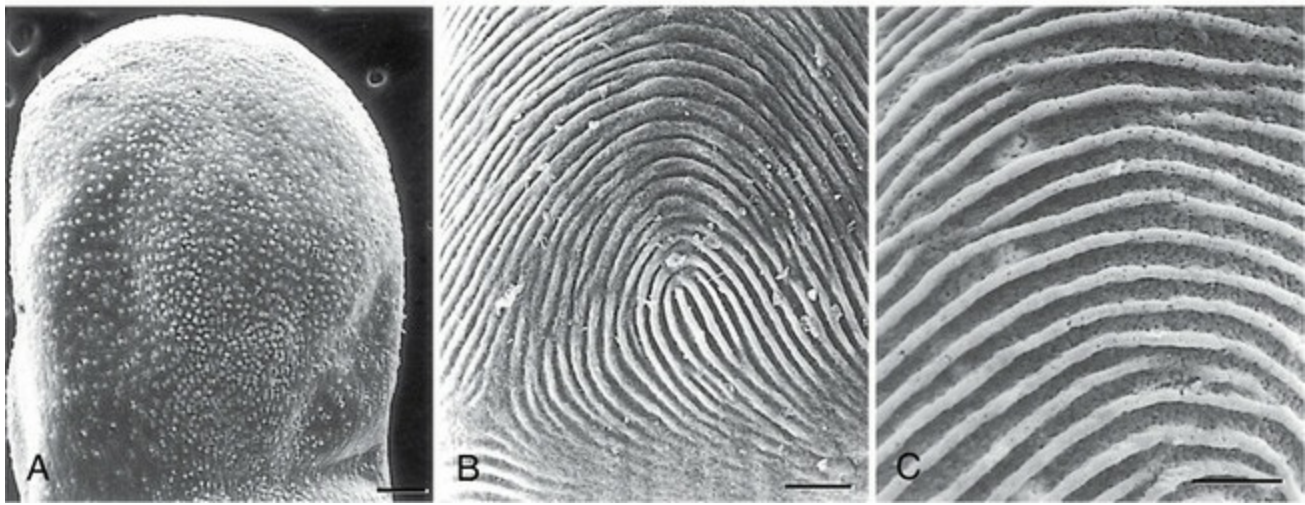


FIG. 9.5 Micrografias eletrônicas de varredura da pele digital palmar em um feto de 14 semanas. **A**, Vista em pequeno aumento da superfície palmar do dedo. **B**, Superfície epidérmica da derme da ponta do dedo mostrando as cristas dérmicas primárias. **C**, Superfície basal da epiderme mostrando as cristas epidérmicas. Barras, 100 μm . (De Misumi Y, Akiyoshi T: Am J Anat 119:419, 1991.)

Derme

A derme se origina de várias fontes. No tronco, a derme deriva dos dermatômos dos somitos, enquanto a derme ventral e lateral, e a derme dos membros se originam do mesoderme da placa lateral. Grande parte da pele da face e do pescoço anterior possuem células dérmicas que descendem do ectoderme da crista neural cefálica (**Fig. 12.9**).

A sinalização Wnt ectodérmica, que atua através da via da β -catenina, especifica as células dermomiótomas, bem como as células mesenquimais do somatopleura ventral, mais próximas do ectoderme, a tornarem-se células dérmicas, expressando o marcador dérmico **Dermo 1** (**Fig. 9.8A**). A futura derme é inicialmente representada pelas células mesenquimais pouco agregadas e que estão altamente interligadas pelas junções de oclusão focais entre os seus processos celulares. Estes precursores dérmicos iniciais secretam uma matriz extracelular aquosa rica em glicogênio e ácido hialurônico.

No início do terceiro mês, a derme em desenvolvimento sofre uma transição da forma embrionária altamente celular para um estado caracterizado pela diferenciação das células mesenquimais em fibroblastos e pela formação de quantidades crescentes de uma matriz intercelular fibrosa. Os principais tipos de fibras são o colágeno tipos I e III e as fibras elásticas. A derme torna-se altamente vascularizada, com uma rede capilar inicial se transformando em camadas de vasos maiores. Pouco depois da oitava semana, os nervos sensitivos, que penetram na derme e epiderme, ajudam a completar os arcos reflexos, possibilitando ao feto responder à pressão e às batidas.

Interações Dermoepidérmicas

A transformação do ectoderme simples em uma epiderme multiestratificada depende de contínuas interações indutivas com a derme subjacente. As interações dermoepidérmicas também constituem a base para a formação de uma ampla variedade de anexos epidérmicos e do aparecimento de variações regionais na estrutura da epiderme. No

início do desenvolvimento, a epiderme que recobre as palmas das mãos e as solas dos pés torna-se significativamente mais espessa que a epiderme de qualquer parte do corpo. Estas regiões também não produzem pelos, enquanto alguns tipos de pelos grossos ou extremamente finos se formam em padrões regulares na epiderme da maior parte do resto do corpo.

Experimentos de recombinação tecidual em uma variedade de espécies de vertebrados mostraram que a derme subjacente determina o curso do desenvolvimento da epiderme e seus derivados, e que o ectoderme também influencia o curso do desenvolvimento da derme. Se os componentes mesenquimais e ectodérmicos iniciais da pele são dissociados enzimaticamente e cultivados separadamente, o componente ectodérmico permanece como ectoderme simples sem se diferenciar em uma epiderme com várias camadas com os anexos epidérmicos apropriados. Da mesma maneira, o mesênquima subectodérmico isolado se mantém com suas características embrionárias sem se diferenciar em derme.

Quando o ectoderme de uma parte do corpo se combina com a derme de outra área, o ectoderme se diferencia em um padrão regional característico da derme subjacente, ao invés daquele correspondente ao local de origem do ectoderme (**Fig. 9.6**). Experiências de recombinação com diferentes espécies demonstraram que até mesmo em animais com parentesco muito distante, o ectoderme e o mesênquima da pele respondem aos sinais indutivos de um para outro.

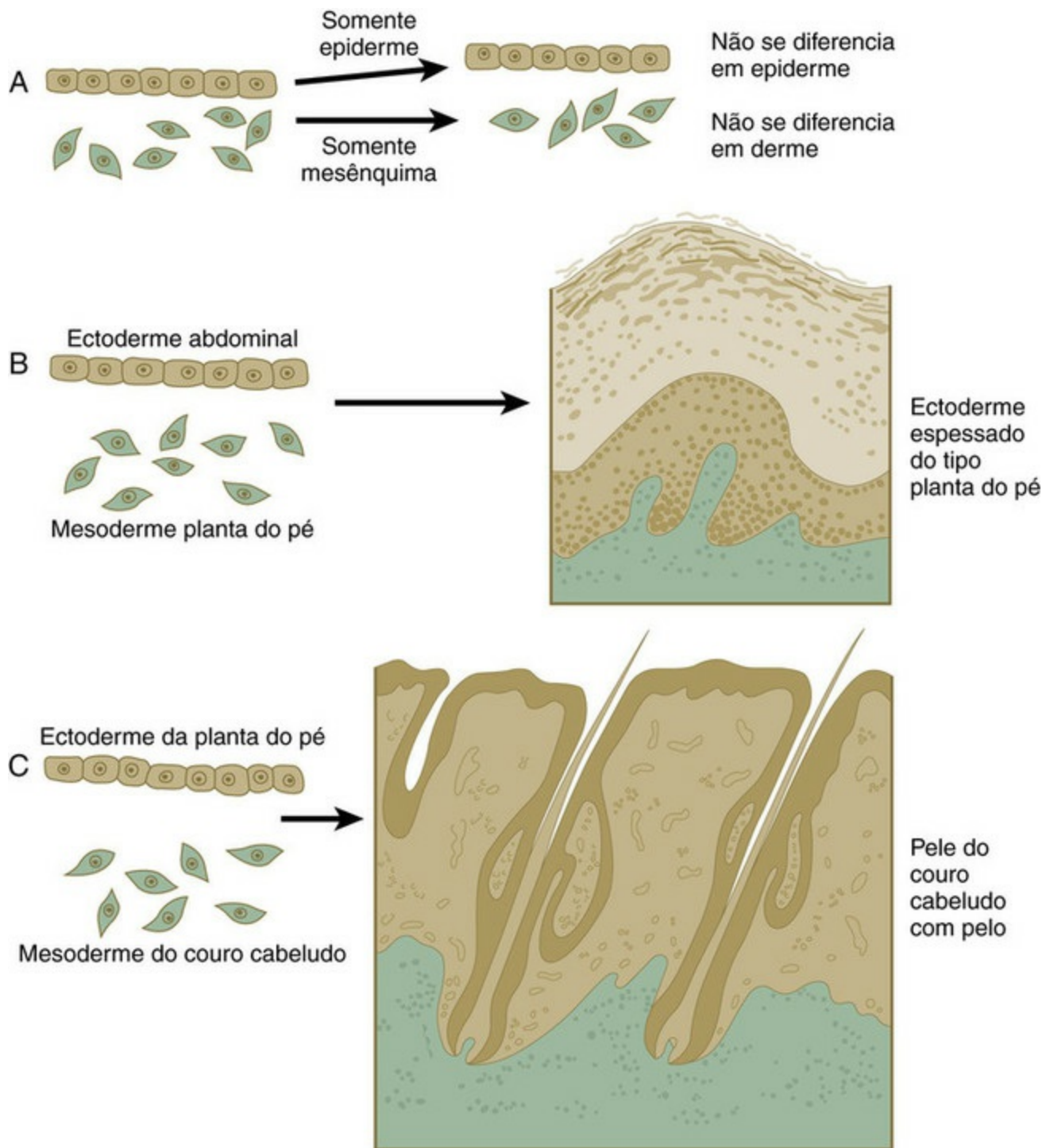


FIG. 9.6 Experimentos de recombinação ilustrando a importância das interações do tecido na diferenciação da pele.

Quando separada (**A**), o ectoderme e o mesênquima subjacente não se diferenciam. Recombinações (**B e C**) mostram que a derme determina a natureza da diferenciação ectodérmica.

Como em muitas outras partes do corpo, as interações indutivas e a morfogênese subsequente da pele e de seus anexos são mediadas pela produção e secreção de moléculas sinalizadoras comuns. A morfogênese regional específica da pele e de seus anexos é padronizada por meio da ação de fatores de crescimento, funcionando em conjunto com as influências ainda pouco conhecidas do ácido retinoico, que exerce efeitos poderosos na pele.

Anexos Epidérmicos

Em consequência às influências indutivas da derme, a epiderme produz uma variedade de anexos tais como pelos, unhas, glândulas sudoríferas e sebáceas, glândulas mamárias e o esmalte dos dentes (o desenvolvimento do dente é discutido no [Capítulo 14](#)).

Pelo

Os pelos são especializações derivadas da epiderme que surgem em consequência de estímulos indutivos da derme. Existem muitos tipos de pelos, desde pelos espessos dos cílios e sobrancelhas até os pelos pouco perceptíveis no abdome e nas costas. Diferenças regionais na morfologia e nos padrões de distribuição são impostos à epiderme pela derme subjacente.

Os pelos em formação são primeiramente identificados na 12^a semana de gestação como placoides epidérmicos com espaçamento regular, associados a pequenas condensações de células dérmicas chamadas de **papilas dérmicas** ([Fig. 9.7](#)). Sob a influência contínua da papila dérmica, o placóide forma uma invaginação epidérmica (**raiz do pelo**), que durante as próximas semanas forma um **bastão de pelo**. Nas semanas seguintes, o bastão epidérmico cresce ultrapassando a papila dérmica, o que resulta na formação de um **folículo piloso** inicial. Neste estágio, o folículo piloso ainda não faz protrusão além da superfície externa da epiderme, mas na parte do folículo que penetra profundamente na derme, duas saliências prenunciam a formação das **glândulas sebáceas**, que secretam um óleo lubrificante da pele (**sebo**), e constituem o local de inserção para o pequeno **músculo eretor do pelo**. O músculo eretor é um músculo liso derivado do mesoderme que levanta o pelo o mais próximo da posição vertical no ambiente frio. Em alguns animais, as propriedades de isolamento do pelo aumentam com isto. O desenvolvimento do folículo piloso induz o mesoderme dérmico adjacente a formar células musculares lisas deste músculo. Com o amadurecimento do desenvolvimento do pelo, um pequeno bulbo abaixo da glândula sebácea marca a agregação de células-tronco epidérmicas ([Fig. 9.7D](#)).

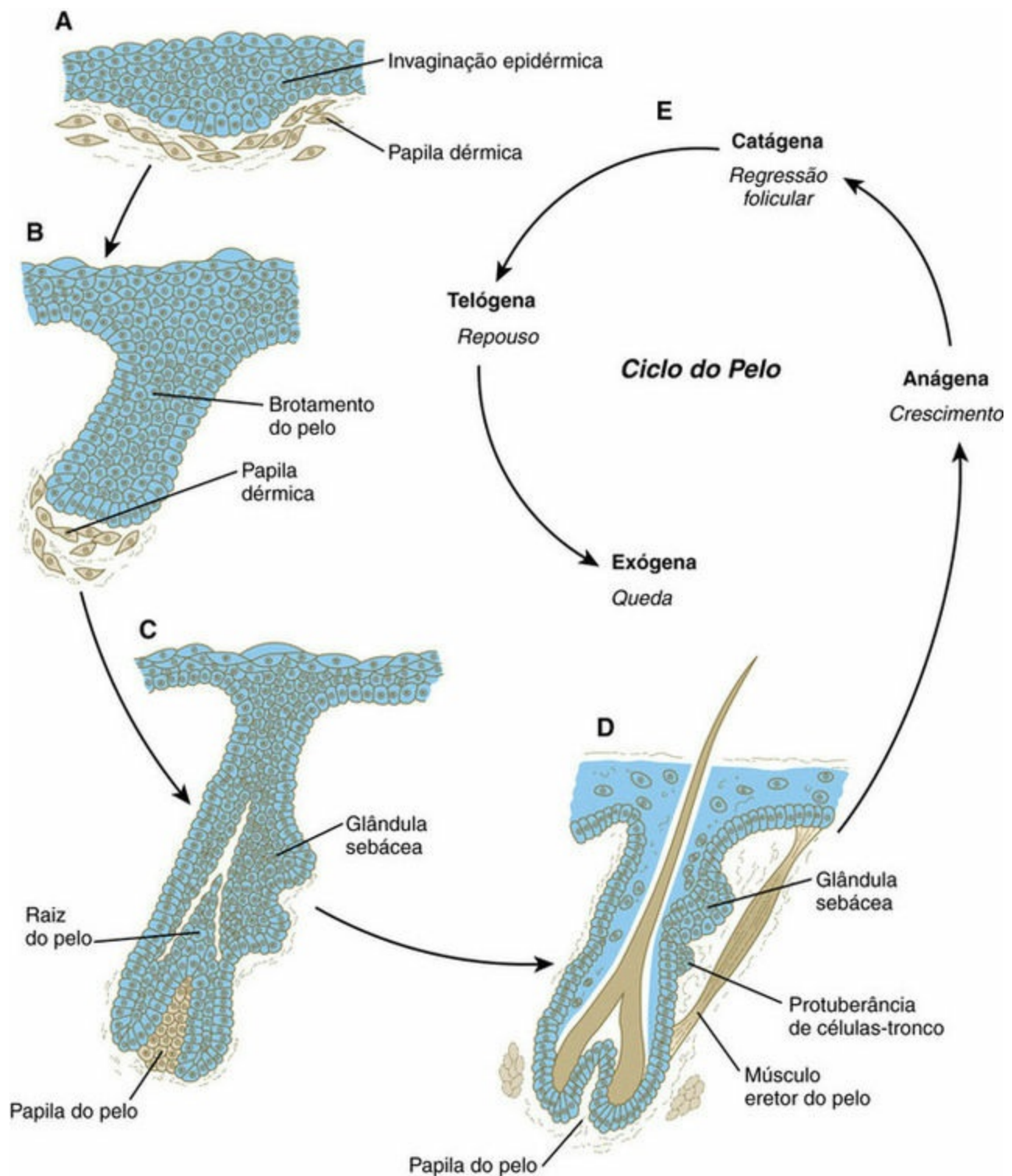


FIG. 9.7 Diferenciação de um folículo piloso humano.

A, Primórdio do pelo (12 semanas). **B,** Brotamento inicial do pelo (15 a 16 semanas). **C,** Folículo piloso com bulbo (18 semanas). **D,** Pelo adulto. **E,** Ciclo do pelo adulto.

A formação do pelo envolve uma série de interações indutivas mediadas por sinais que são somente parcialmente entendidos. Quando uma densa condensação de células dérmicas se forma abaixo do ectoderme (**Fig. 9.8A**), a primeira de duas induções resulta no espessamento do ectoderme em locais regularmente muito organizados para formar placoides epidérmicos (**Fig. 9.8B**). O fator de crescimento de fibroblasto (FGF) e o Wnt (principalmente o Wnt-11) sinalizam a partir da derme, juntamente com a inativação das proteínas morfogênicas do osso locais (BMPs), e estimulam a ativação de outros Wnt no ectoderme para formar um placóide epidérmico. A resposta do ectoderme é produzir

outros Wnts, agindo através de intermediários da β -catenina, e o **Edar**, o receptor da sinalização da molécula **ectodisplasina**. Nas áreas onde os pelos não se desenvolvem (áreas interfoliculares), a formação do placóide é inibida pela produção local de BMPs e pela inibição de Wnts através da proteína Dickkopf. Como os placóides epidérmicos estão localizados de maneira geometricamente regular ainda não é bem compreendido.

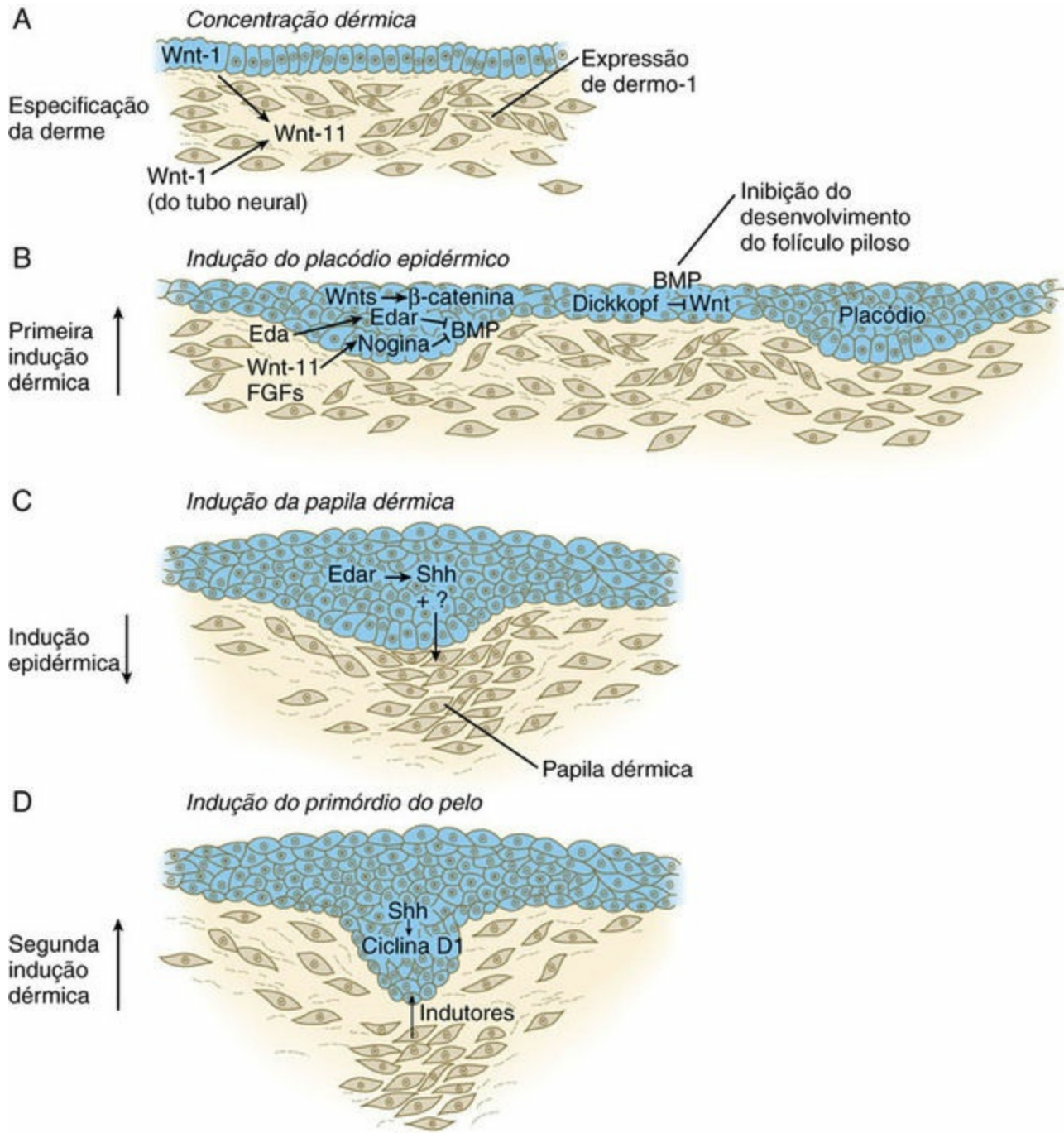


FIG. 9.8 A a D, Etapas na formação de um folículo piloso. BMP, proteína morfogênica do osso; FGF, fator de crescimento de fibroblasto; Shh, *sonic hedgehog*.

Os mais novos placóides epidérmicos formados tornam-se os agentes indutores e estimulam a agregação de células mesenquimais abaixo do placóide para formar a **papila dérmica** (Fig. 9.8C). O *sonic hedgehog* produzido pelo placóide epidérmico parece estar envolvido nesta indução, mas a identidade de outros sinais ainda é desconhecida.

Próximo, a papila dérmica inicia a segunda indução estimulando a invaginação das células do placode epidérmico na derme (**Fig. 9.8D**). A invaginação epidérmica, que envolve uma considerável proliferação celular, é estimulada pela expressão do *sonic hedgehog* através das células epidérmicas e da expressão consequente de ciclina D1, parte da via do ciclo celular. A formação posterior do pelo é um processo bioquímica e estruturalmente extremamente complexo, que dentre outras coisas, envolve a expressão de uma variedade de genes *Hox* em locais específicos e em tempos determinados ao longo do comprimento de cada pelo em desenvolvimento.

Uma vez formado, um pelo individual segue o ciclo regular de crescimento e queda (**Fig. 9.7**). Durante a **anágena**, a primeira fase do ciclo, o pelo está ativamente crescendo (cerca de 10 cm por ano). Esta fase pode durar de 5 a 6 anos. Depois ele entra na **catágena**, uma fase que dura de 1 a 2 semanas, durante a qual o folículo piloso regride somente a uma fração do seu comprimento original. O pelo para de crescer na fase de repouso (**telógena**), que dura de 5 a 6 semanas, e depois deste período o pelo cai (**exógena**). Os pelos adjacentes estão frequentemente em diferentes fases do ciclo do pelo.

Os pelos irrompidos são vistos pela primeira vez nas sobrancelhas logo após 16 semanas. Dentro de algumas semanas, pelos cobrirão o couro cabeludo. A erupção dos pelos segue a orientação cefalocaudal no corpo. Durante os últimos estágios da formação do pelo, o bulbo do pelo torna-se infiltrado por melanócitos, que dão cor a eles. Começando por volta do quinto mês, as células epidérmicas da haste do pelo começam a passar pela queratinização, formando grânulos firmes de **trico-hialina**, que concede rigidez ao pelo.

Os produtos das glândulas sebáceas fetais se acumulam na superfície da pele como **vérnix caseoso**. Esta substância pode servir como uma cobertura protetora para a epiderme, que está continuamente exposta ao líquido amniótico.

Os primeiros pelos fetais são de textura muito fina e são muito unidos. Conhecidos como **lanugem**, eles são mais abundantes durante o sétimo e o oitavo mês. Os pelos do lanugem normalmente caem pouco antes do nascimento e são substituídos por pelos grossos definitivos, que surgem a partir de folículos pilosos recém-formados.

Foi demonstrado experimentalmente que o padrão dos anexos epidérmicos, tais como os pelos, está relacionado aos padrões gerados pela derme. Outros estudos compararam padrões de pelos do couro cabeludo entre embriões normais e embriões com malformações cranianas (**Fig. 9.9**) e demonstraram uma correlação entre as espiras e a direção do crescimento dos pelos e a tensão da epiderme no momento em que se formam os folículos pilosos.

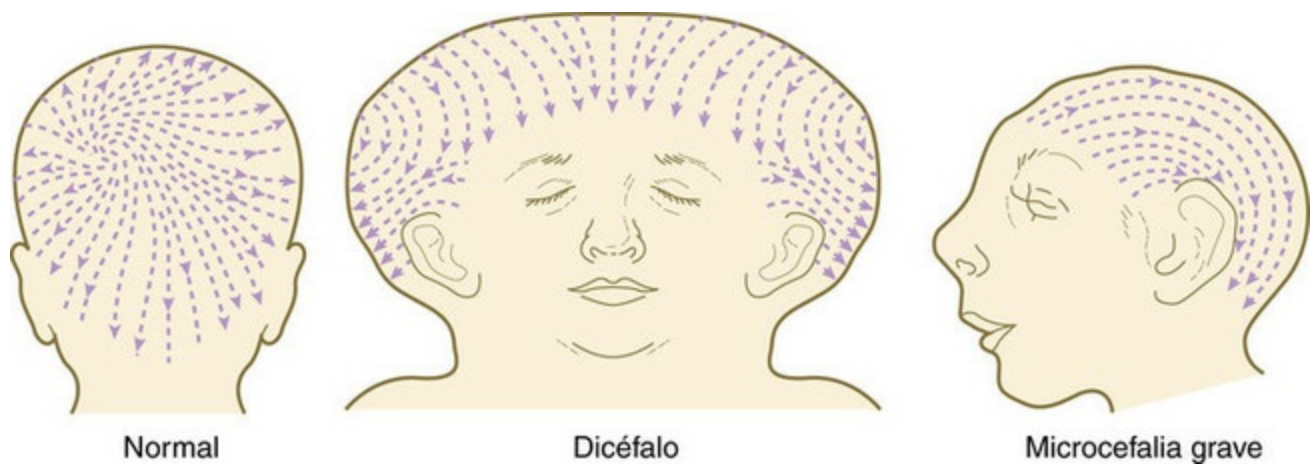


FIG. 9.9 Padrões de espiras de cabelo em fetos normais e anormais.

Unhas

No fim do terceiro mês, o desenvolvimento da unha se inicia com o espessamento da epiderme (**campo primário da unha**) nas superfícies dorsais das impressões digitais. As células que formam o campo primário da unha se expandem proximalmente para esculpir a epiderme adjacente (**Fig. 9.10**). A proliferação de células na porção proximal do **campo da unha** resulta na formação de uma **matriz proximal**, dando origem à placa da unha, que cresce distalmente para recobrir o **leito da unha**. A placa da unha consiste em células epidérmicas altamente queratinizadas. Uma fina camada epidérmica, o **eponíquio**, cobre inicialmente toda placa da unha, mas eventualmente se degenera, exceto na margem delgada que persiste ao longo da extremidade proximal da unha. A epiderme espessada subjacente à porção mais distal da unha é chamada de **hiponíquio**, marcando o limite entre a pele dorsal e ventral. O crescimento das unhas atinge as extremidades dos dedos das mãos com aproximadamente 32 semanas, enquanto o crescimento das unhas dos pés não ocorre antes de 36 semanas.

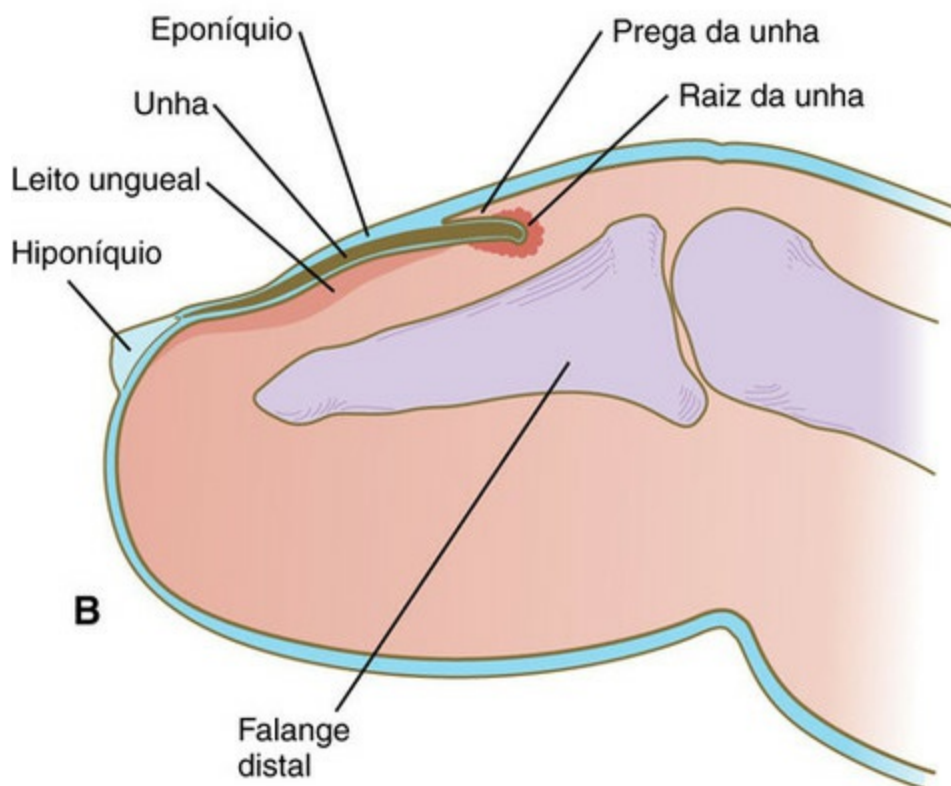
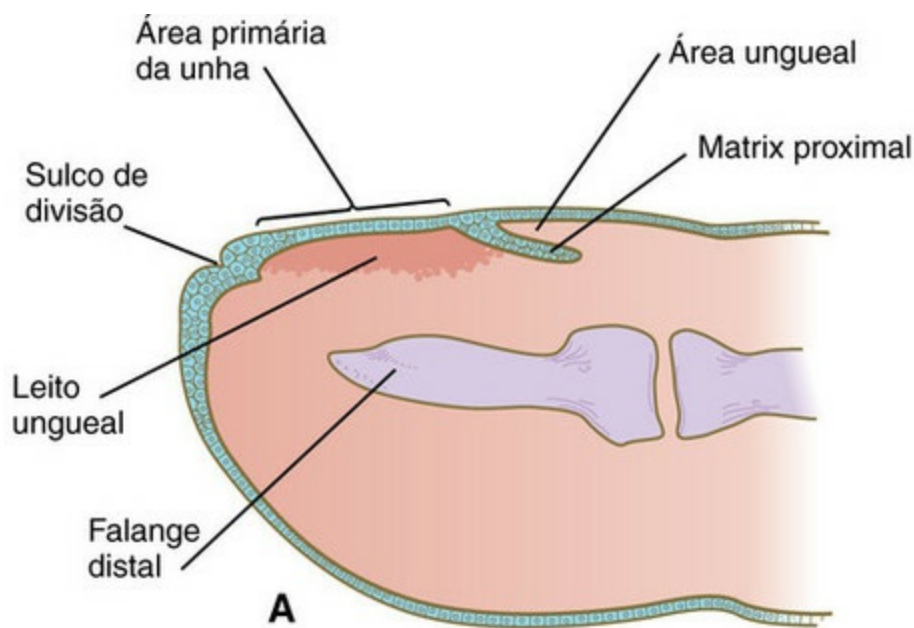


FIG. 9.10 Desenvolvimento da unha.

A, No quarto mês, a área primária da unha recobre um leito mesenquimal e estende-se proximalmente como a matriz proximal. **B**, Perto do nascimento, a unha cresceu perto da extremidade do dedo. Grande parte da unha é coberta por um eponíquio fino, a maioria eventualmente se degenerará.

Glândulas Mamárias

Da mesma maneira que muitas estruturas glandulares, as glândulas mamárias surgem como invaginações epiteliais (neste caso, ectodérmico) para dentro do mesênquima em resposta às influências indutivas do mesênquima. A primeira evidência morfológica do desenvolvimento da glândula mamária é o aparecimento de duas bandas e espessamentos ectodérmicos chamados de **linhas mamárias** (parte da crista de Wolff [p.

111]) que se estendem ao longo das paredes ventrolaterais do corpo de embriões dos dois sexos, aproximadamente com 6 semanas (**Fig. 9.11A**). Elas são marcadas pela expressão de vários **Wnts** dentro das células ectodérmicas. O ectoderme espesso das linhas mamárias sofre fragmentação, e as áreas remanescentes formam o primórdio das glândulas mamárias. A posição cefalocaudal e a extensão ao longo das linhas mamárias nas quais o tecido mamário se desenvolve varia entre as espécies. A comparação da localização do tecido mamário em vacas (caudal), seres humanos (na região peitoral) e cães (ao longo da linha mamária) mostra a variedade na localização e no número de glândulas mamárias. Nos humanos, o tecido mamário ou mamilos supranumerários podem ser encontrados em qualquer lugar ao longo do comprimento das linhas mamárias originais (**Fig. 9.11B**). Placoides mamários individuais formam-se da agregação e proliferação de células ectodérmicas da linha mamária sob a influência indutiva da molécula sinalizadora **neuregulina-3**. Sua localização dorsoventral é marcada pela expressão do fator de transcrição **Tbx-3**.

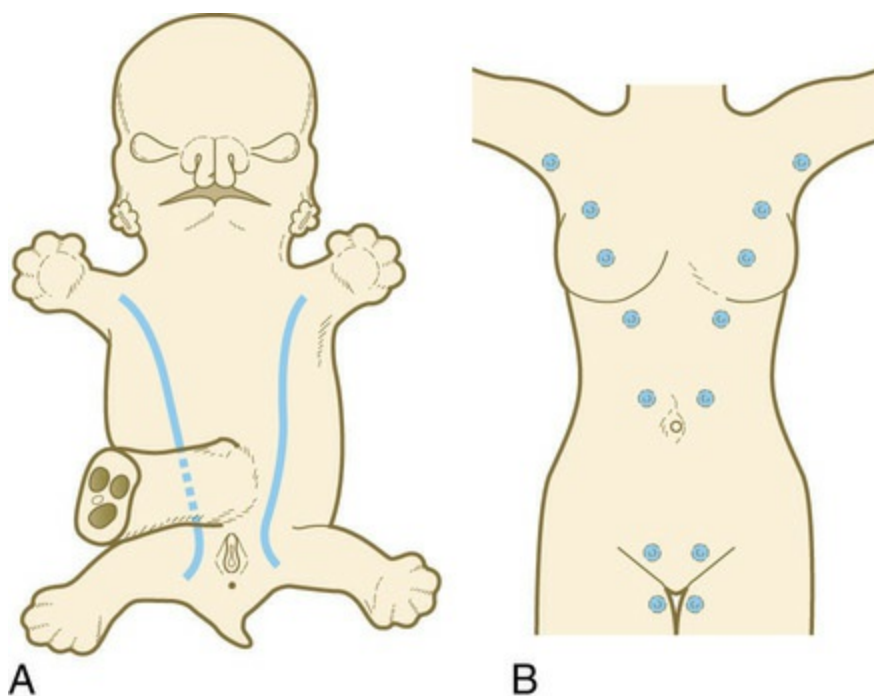


FIG. 9.11 **A**, Linhas mamárias (azul) em um embrião de mamífero generalizado. As glândulas mamárias formam-se ao longo destas linhas. **B**, Locais usuais de formação de mamilos supranumerários ou glândulas mamárias ao longo das linhas mamárias no ser humano.

As **invaginações** epiteliais de dutos lactíferos (**Fig. 9.12**) estão associadas a dois tipos de mesoderme: fibroelástico e adiposo. A invaginação epitelial inicial secreta o **hormônio relacionado ao hormônio da paratireoide**, que aumenta a sensibilidade das células mesenquimais subjacentes ao **BMP-4**. Os sinais do BMP-4 nas células do mesênquima subjacente têm dois principais efeitos (**Fig. 9.12B**). Primeiro, eles estimulam mais invaginação do broto epitelial mamário. Segundo, eles estimulam a expressão do fator de transcrição **Msx-2**, que inibe a formação dos folículos pilosos na região dos mamilos. Evidência experimental sugere que interações indutivas com componente gorduroso do tecido conjuntivo são responsáveis pelas características na formação do sistema de duto

lactífero. Tal como o desenvolvimento de estruturas glandulares, a mensagem indutiva parece ser mediada em uma grande extensão pela matriz extracelular do tecido conjuntivo.

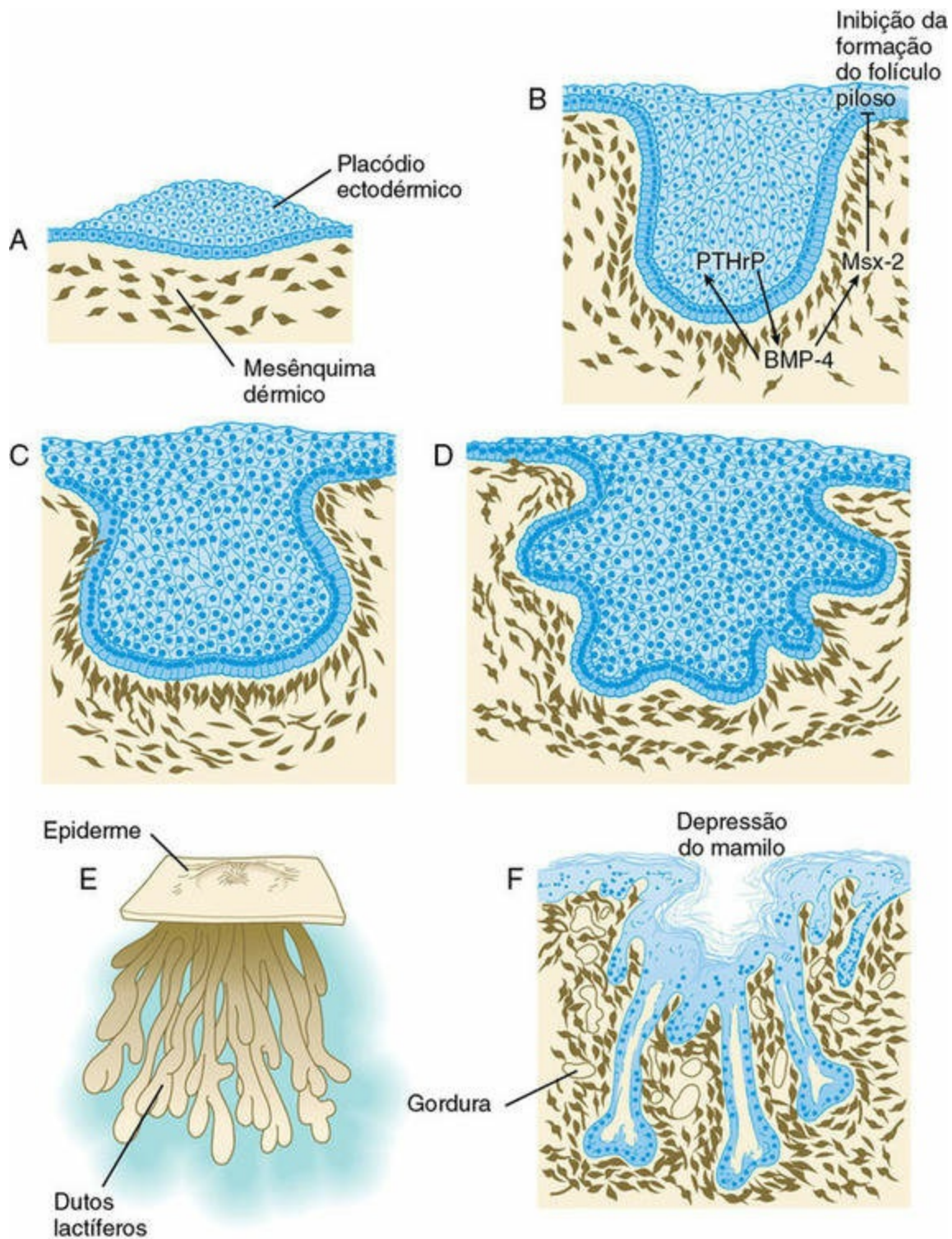


FIG. 9.12 Estádios do desenvolvimento embrionário da glândula mamária humana.

A, Sexta semana. **B,** MP-4, proteína morfogenética óssea-4; PTHrP, proteína relacionada ao hormônio da paratireoide. **C,** Décima semana. **D,** Quarto mês. **E,** Sexto mês. **F,** Oitavo mês.

Apesar de o mesoderme controlar o padrão de ramificação do epitélio ductal, as propriedades funcionais dos dutos lactíferos são intrínsecas ao componente epitelial. Um experimento no qual o ectoderme mamário de camundongo foi combinado com o

mesênquima de glândula salivar ilustra este ponto. Os dutos lactíferos desenvolveram um padrão de ramificações característico do epitélio das glândulas salivares, mas, além disso, as células dos dutos lactíferos produziram uma das proteínas do leite, a **α -lactoalbumina**.

Mantendo seu papel como característica sexual secundária, as glândulas mamárias são extremamente sensíveis ao ambiente hormonal. Isto foi demonstrado através de experiências realizadas em camundongos. Em contraste com a invaginação contínua do epitélio ductal em fêmeas de camundongo, os dutos lactíferos em machos respondem à presença de testosterona sofrendo uma involução rápida. Os dutos lactíferos das fêmeas reagem da mesma forma quando são expostos à testosterona. Análises adicionais mostraram que o efeito da testosterona é mediado através do mesênquima mamário e não por ação direta sobre o epitélio ductal. Inversamente, quando dutos lactíferos de machos se desenvolvem na ausência de testosterona, assumem uma morfologia feminina. O desenvolvimento do duto lactífero em seres humanos do sexo masculino não difere dos seres humanos do sexo feminino até a puberdade. Mesmo assim, um sistema de dutos permanece rudimentar, razão pela qual os homens podem desenvolver ginecomastia ou câncer de mama na vida adulta.

O papel do mesoderme e dos **receptores para testosterona** é bem demonstrado em experimentos envolvendo camundongos com uma mutação genética, a **síndrome da insensibilidade androgênica**. Esta é o equivalente da condição humana chamada de **síndrome de feminização testicular**, na qual indivíduos geneticamente do sexo masculino não apresentam receptores para testosterona. Apesar dos altos níveis circulantes de testosterona, estes indivíduos desenvolvem fenótipos femininos, incluindo o desenvolvimento mamário tipicamente feminino (**Fig. 9.13A**), porque, sem os receptores, os tecidos não podem responder à testosterona.

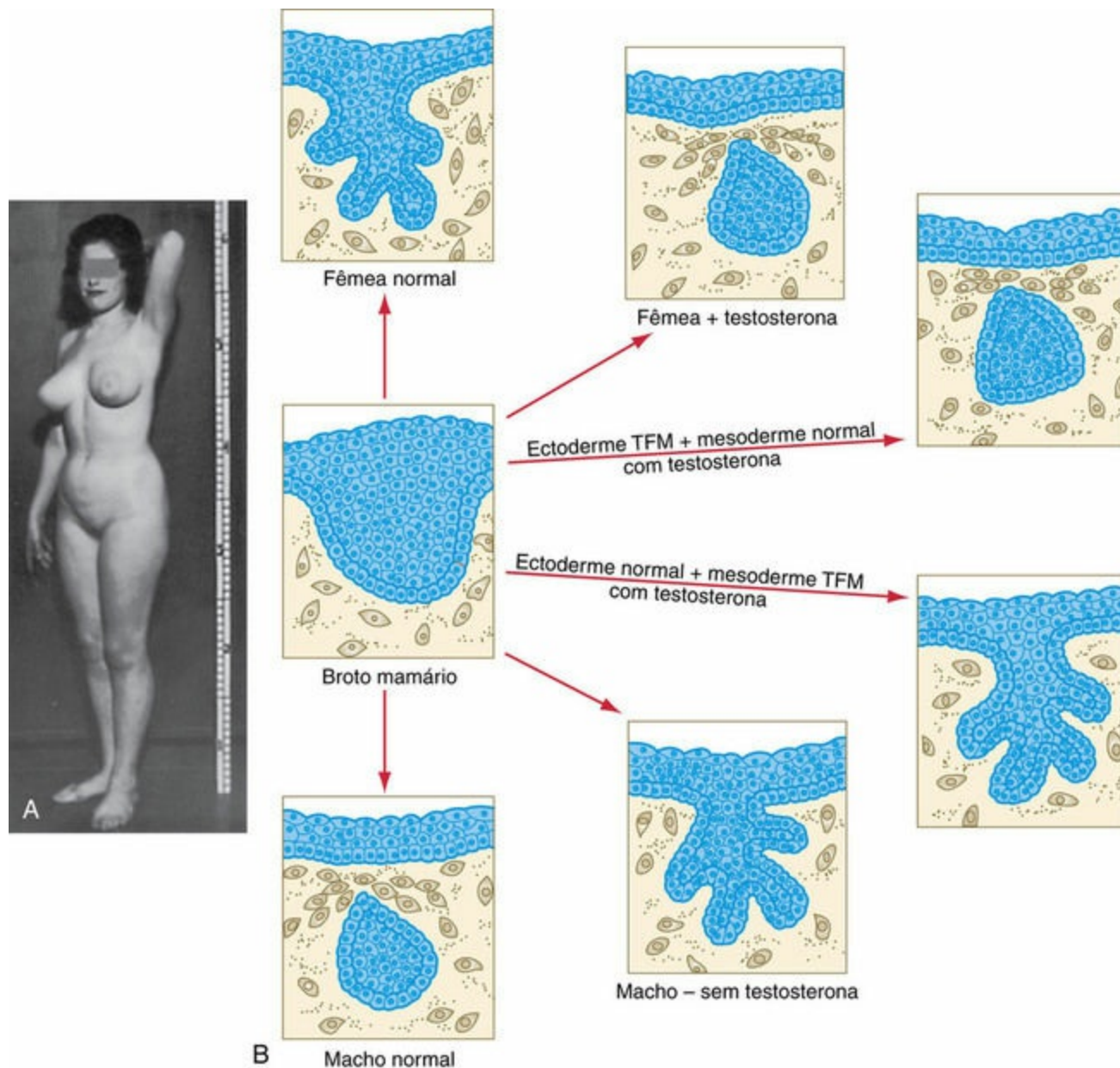


FIG. 9.13 **A**, Feminização testicular, mostrando o fenótipo feminino de um indivíduo masculino geneticamente que apresenta amenorreia primária. Após a remoção cirúrgica, o exame das gônadas revelou túbulos testiculares imaturos. **B**, Papéis da especificidade genética e da testosterona no desenvolvimento de tecido da glândula mamária do camundongo. Com tecido mamário feminino normal (*centro, em cima*), a adição de testosterona leva o tecido ductal prospectivo a se destacar e regredir como no desenvolvimento masculino normal. Inversamente, na ausência de testosterona, os primórdios de dutos masculinos (*centro, embaixo*) assumem uma configuração feminina. No mutante com feminização testicular (TFM), quando o ectoderme mamário normal é cultivado com o mesoderme mamário TFM na presença de testosterona, o epitélio ductal mamário continua a se desenvolver (*embaixo, à direita*). Quando o mesoderme mamário masculino normal é combinado com o ectoderme TFM na presença de testosterona, ocorre o padrão masculino normal de separação e regressão do epitélio ductal mamário (*em cima, à direita*), mostrando que o defeito genético é expresso no mesoderme TFM. (**A**, De Morris JM, Mahesh VB: Am J Gynecol 87:731, 1963; **B**, baseado em estudos de Kratochwill K: J Embryol Exp Morphol 25:141-153, 1971.)

Os experimentos de recombinação *in vitro* realizados em camundongos com insensibilidade androgênica foram fundamentais para o entendimento do papel do mesoderme como mediador dos efeitos da testosterona no desenvolvimento dos dutos lactíferos (**Fig. 9.13B**). Quando o ectoderme mamário mutante é combinado ao mesoderme normal na presença de testosterona, os dutos lactíferos regredem, mas o ectoderme normal combinado ao mesoderme mutante continua a formar dutos lactíferos

normais apesar de estarem expostos a altos níveis de testosterona. Isto mostra que o defeito genético da feminização testicular está expresso no mesoderme.

O desenvolvimento pós-natal do tecido glandular mamário também é altamente responsivo a seu ambiente hormonal. O sistema de duto lactífero simples que se havia desenvolvido no embrião permanece em condição infantil até ser exposto a mudanças no ambiente hormonal no início da puberdade (**Fig. 9.14A**). O aumento dos níveis circulantes de estrogênio, sob o suporte do hormônio do crescimento e da atividade do fator de crescimento semelhante à insulina, estimula a proliferação dos dutos lactíferos e a ampliação da camada de tecido adiposo que está subjacente (**Fig. 9.14B**). Do mesmo modo que os efeitos da testosterona, os efeitos de estrogênio sobre o epitélio dos dutos lactíferos são mediados por influências parácrinas do estroma do tecido conjuntivo mamário, que contém os receptores de estrogênio.

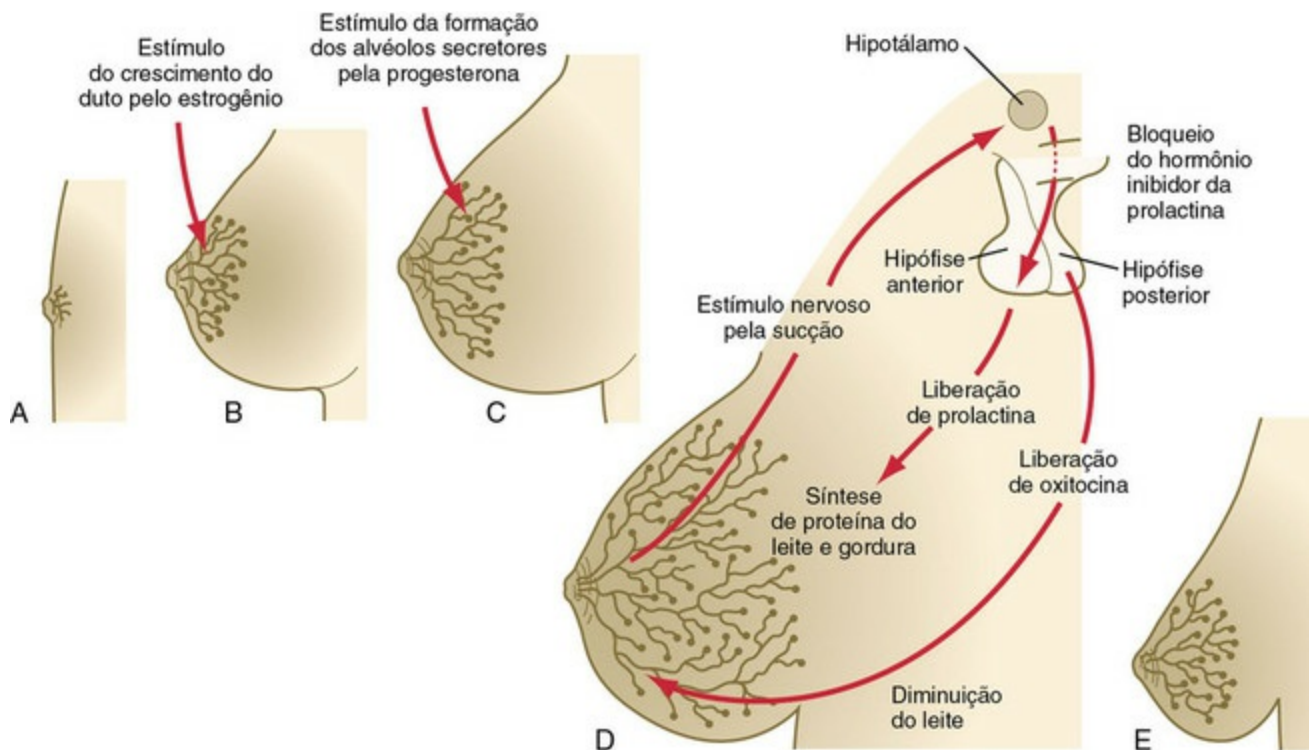


FIG. 9.14 Desenvolvimento dos dutos lactíferos e o controle hormonal do desenvolvimento e da função da glândula mamária.

A, Recém-nascido. **B**, Adulto jovem. **C**, Adulto. **D**, Adulto em lactação. **E**, Adulto pós-lactação.

A próxima principal mudança no ciclo completo do desenvolvimento do tecido mamário ocorre durante a gravidez, embora alterações cíclicas menores no tecido mamário sejam detectadas em cada ciclo menstrual. Ao longo da gravidez, o aumento dos níveis de progesterona, junto com a prolactina e o lactogênio placentário, estimula o desenvolvimento dos alvéolos secretórios na extremidade dos dutos ramificados (**Fig. 9.14C**). Com a continuação do desenvolvimento dos alvéolos, as células epiteliais aumentam o número de organelas citoplasmáticas, tais como o retículo endoplasmático rugoso e o aparelho de Golgi que estão envolvidos na síntese e secreção proteica.

A lactação envolve inúmeras influências entre as glândulas mamárias e o encéfalo; estes estão resumidos na **Fig. 9.14D**. As células alveolares sintetizam proteínas do leite

(**caseína** e α -lactoalbumina) e lipídios quando estimuladas pela secreção de prolactina pela hipófise anterior. Em uma resposta rápida ao estímulo da sucção, a ejeção do leite é desencadeada pela liberação de **oxitocina** pela porção posterior da hipófise. A oxitocina causa a contração de **células mioepiteliais**, que circundam os alvéolos. A sucção também causa a inibição da liberação do hormônio liberador do hormônio luteinizante pelo hipotálamo, que resulta na inibição da ovulação, constituindo uma forma natural do controle da natalidade.

Cessada a amamentação, a secreção reduzida de prolactina e dos efeitos inibitórios do leite não ejetado nos alvéolos mamários resulta no fim da produção de leite. Os alvéolos mamários regridem, e o sistema de dutos da glândula mamária retorna ao estado não gravídico (**Fig. 9.14E**).

A **Correlação Clínica 9.1** resume vários tipos de anomalias que afetam o sistema tegumentar.

Correlação clínica 9.1 Anormalidades do desenvolvimento da pele

Vários tipos de anomalias afetam o sistema tegumentar. A **displasia ectodérmica** é um defeito na camada germinativa que pode afetar alguns derivados ectodérmicos dependendo do tipo e intensidade da situação. Além das anormalidades da própria epiderme, esta síndrome pode incluir a ausência ou anormalidades nos pelos e dentes (**Fig. 8.19**) e estatura baixa (causada pelo desenvolvimento deficiente da hipófise anterior).

Um certo número de condições relativamente raras está incluído entre os distúrbios da queratinização transmitidos geneticamente. A **ictiose** caracteriza-se por descamação e rachaduras da epiderme hiperqueratinizada. Distúrbios das glândulas sudoríferas são frequentemente associados a esta condição. Um distúrbio autossômico recessivo mais severo é o **feto arlequim**, no qual estruturas epidérmicas semelhantes a placas se formam, com rachaduras profundas entre as estruturas, já que a pele não pode se expandir para acomodar o aumento do tamanho do feto. Crianças com esta condição normalmente não sobrevivem mais que algumas semanas.

Algumas anormalidades do pelo são conhecidas por ter uma base genética. Estas variam de perda total do pelo (**atriquia**), causada por mutações no gene calvo (*HR*), a **hipertricose**, uma condição caracterizada pelo excessivo crescimento de pelo externo. Devido à estrutura complexa e ao sinal de chamada próprio dentro do folículo, mutações em uma variedade de genes levam a condições envolvendo fragilidade e estrutura anormal dos pelos.

Vários defeitos específicos na síntese dos colágenos dos tipos I e III são agrupados como variantes da **síndrome de Ehlers-Danlos**. Indivíduos com esta condição normalmente têm articulações hipermóveis. A pele afetada pode ser caracterizada pela flacidez e hiperelasticidade (**Fig. 9.15**).

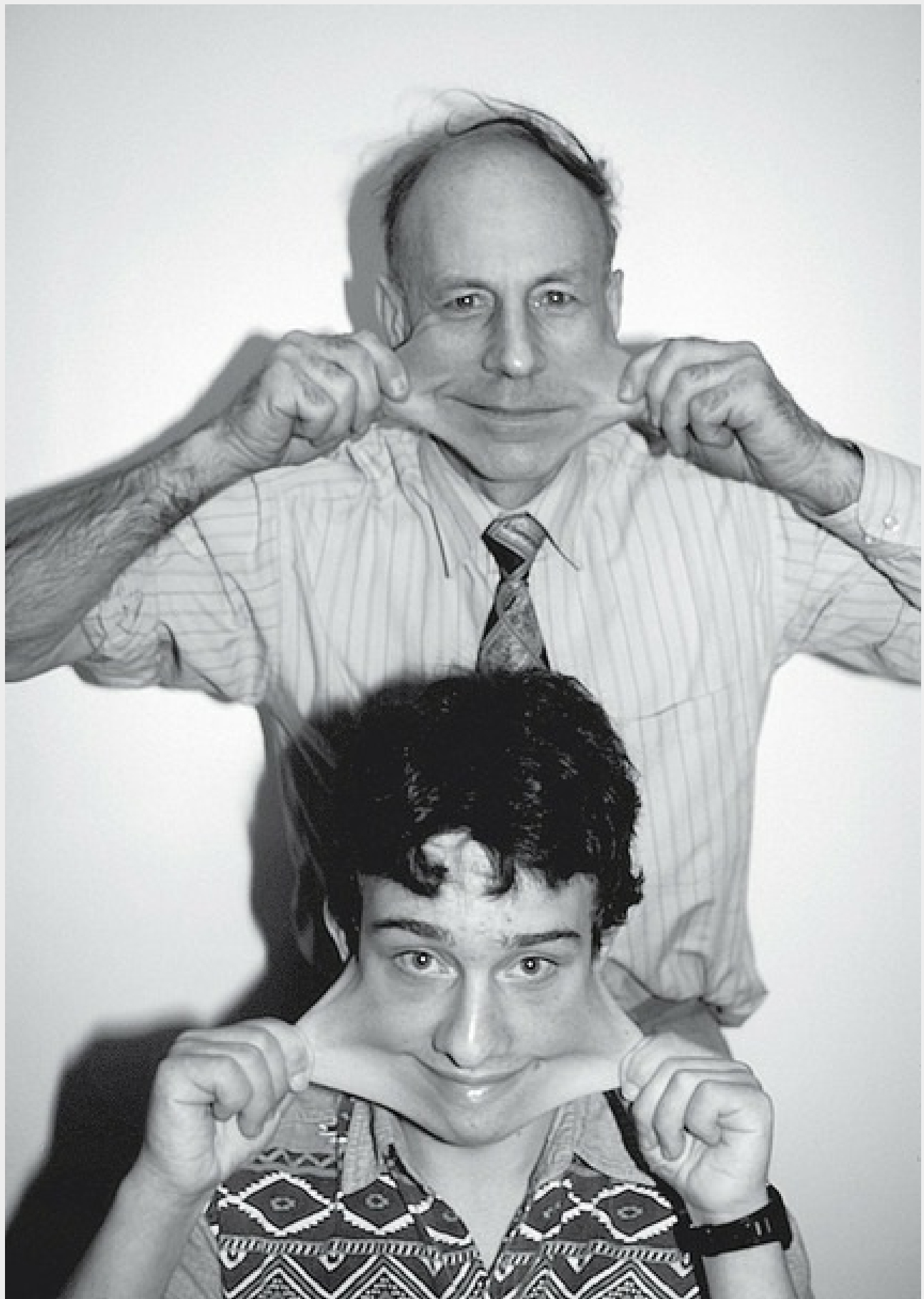


FIG. 9.15 Hiperelasticidade da pele na Síndrome de Ehlers-Danlos, caracterizada por defeitos nos colágenos tipos I e III. (De Turnpenny P, Ellard S: Emery's elements of medical genetics, ed 14, Philadelphia, 2012, Churchill Livingstone.)

Os **angiomas** da pele (marcas de nascença) são malformações vasculares caracterizadas por manchas vermelhas ou arroxeadas localizadas que variam de

pequenos pontos até centímetros de diâmetro. Os angiomas consistem em anormalidades proeminentes dos plexos vasculares na derme, e podem fazer saliência acima do nível da pele ou de uma membrana mucosa ([Fig. 17-49](#)).

Esqueleto

O tecido esquelético está presente em quase todas as regiões do corpo, e os elementos esqueléticos individuais são bastante diversificados na morfologia e na arquitetura tecidual. Apesar desta diversidade, no entanto, existem algumas semelhanças embrionárias fundamentais.

Todos os tecidos esqueléticos originam-se de células com morfologia mesenquimal, mas as origens do mesênquima variam em regiões diferentes do corpo. No tronco, o mesênquima que dá origem ao **esqueleto axial** segmentado (*i.e.*, coluna vertebral, costelas, esterno) originam do esclerótomo dos somitos mesodérmicos, enquanto o esqueleto apendicular (os ossos dos membros e suas respectivas cinturas) derivam do mesênquima da placa mesodérmica lateral.

As origens do esqueleto da cabeça são mais complexas. Alguns ossos do crânio (p. ex., os ossos que formam a abóboda e grande parte da base do crânio) são de origem mesodérmica, mas os ossos da face e alguns dos ossos que cobrem o encéfalo se originam do mesênquima derivado do ectoderme da crista neural.

Os elementos esqueléticos profundos do corpo normalmente aparecem pela primeira vez como modelos cartilaginosos dos ossos que serão formados posteriormente (**Fig. 9.16**). Em períodos específicos durante a embriogênese, a cartilagem é substituída por osso verdadeiro através do processo de **ossificação endocondral**. Em contraste, os ossos superficiais do rosto e o crânio forma-se por ossificação direta de células mesenquimais sem um estágio cartilagíneo intermediário (**formação óssea intramembranácea**). Os detalhes microscópicos da formação óssea endocondral e intramembranácea são apresentados em textos comuns de histologia e aqui não serão repetidos.

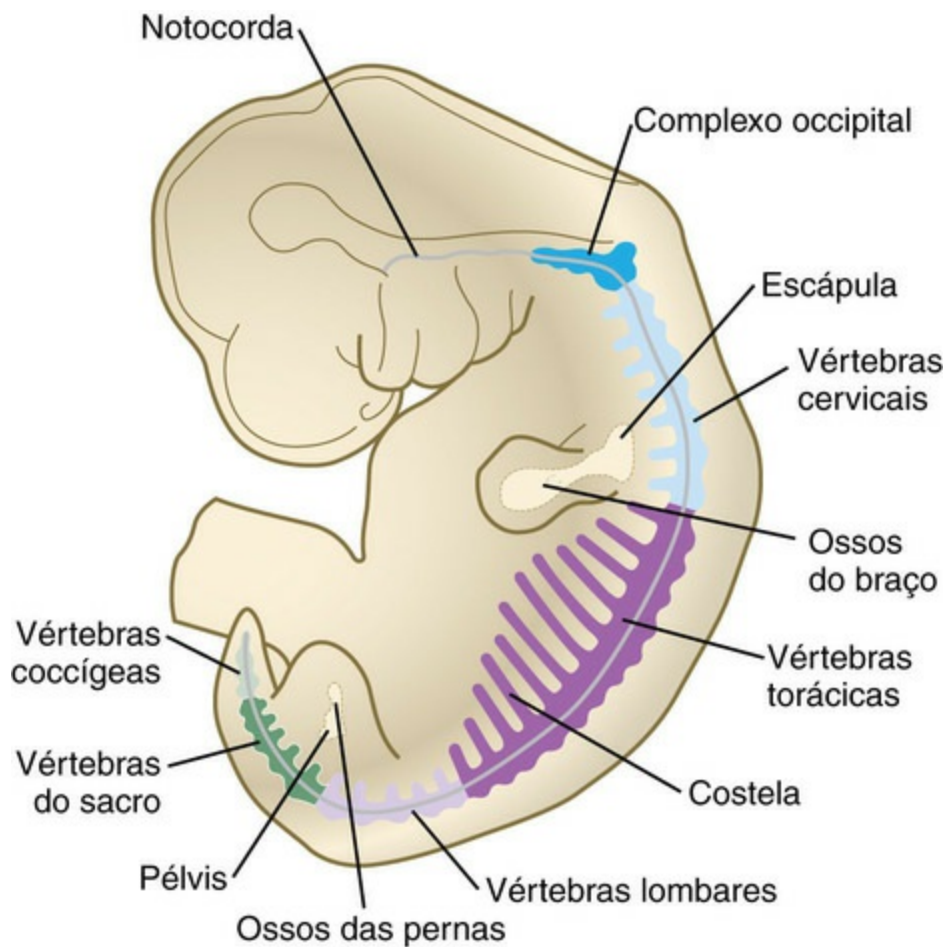


FIG. 9.16 Primórdios pré-cartilagosos no embrião humano com 9 mm de comprimento.

Um elemento comum a muitas células mesenquimais precursoras de componentes esqueléticos é sua migração ou deslocamento de seu local de origem para a área em que o osso finalmente vai se formar. O deslocamento pode ser relativamente pequeno, tal como a agregação de células do esclerótomo do somito recuado ao redor do notocorda para formar o corpo (**centrum**) de uma vértebra, ou pode envolver migrações extensas de células da crista neural cranial a seus destinos finais como ossos de origem membranácea da face.

Para se diferenciar em componentes esqueléticos definidos, as células precursoras do mesênquima devem interagir frequentemente com elementos do seu ambiente imediato — epitélio típico com a lâmina basal associada — ou com componentes da matriz extracelular vizinha. Os detalhes das interações variam entre as regiões do corpo. No membro, a interação contínua entre a **crista epidérmica apical** (Cap. 10) e o mesoderme subjacente do broto do membro está envolvida na especificação do esqueleto do membro. Uma interação indutiva entre o esclerótomo e o notocorda ou o tubo neural inicia a esqueletogênese da coluna vertebral. Na cabeça, células pré-esqueléticas da crista neural podem receber informações em níveis que vão do próprio tubo neural a locais ao longo de sua via de migração e até a região de seu destino final. As interações indutivas entre as regiões do encéfalo e do mesênquima sobrejacente estimulam a formação dos ossos de origem membranácea da abóbada do crânio.

Independentemente da natureza da indução inicial, a formação de elementos esqueléticos começa ao longo de um caminho em comum, que diverge em programas

osteogênicos ou condrogênicos, dependendo da natureza do ambiente imediato. Um pouco depois da indução, as células pré-esqueléticas mesenquimais produzem a molécula de adesão celular **N-caderina**, que promove sua transformação de uma morfologia mesenquimal para uma morfologia semelhante ao epitélio e suas condensações celulares formadoras (**Fig. 9.17**). O **fator de crescimento transformante- β** estimula a síntese de fibronectina e finalmente o **N-CAM**, que mantém o estado de células agregadas na condensação pré-esquelética.

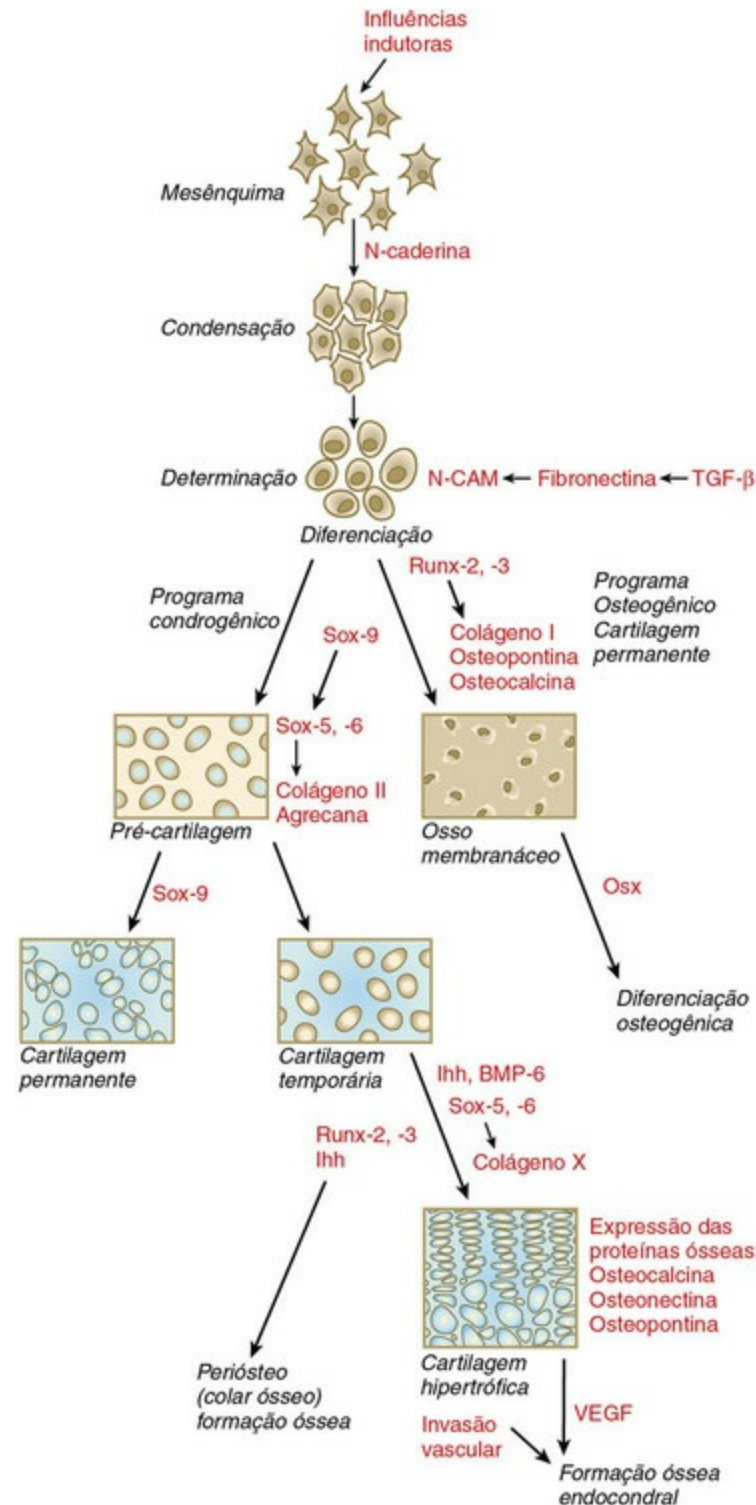


FIG. 9.17 Principais etapas da diferenciação do osso e cartilagem.

BMP-6, proteína morfogenética óssea-6; CAM, molécula de adesão celular; Ihh, *hedgehog* indiano; Osx, osterix; TGF- β , fator de crescimento transformante- β ; VEGF, fator de crescimento endotelial

Neste ponto, os programas específicos de diferenciação entram em vigor. Se o elemento esquelético está destinado a formar osso de origem membranáceo, o fator de transcrição **Runx-2** desencadeia um **programa osteogênico** (Fig. 9.17). O **osterix (Osx)** é um fator de transcrição abaixo do Runx-2 e é também requerido para a diferenciação de osteoblastos. A proteína codificada pelo gene *Runx2* tem sido mostrada no controle da diferenciação de células mesenquimais em **osteoblastos** (células formadoras de osso). Essas células produzem moléculas características do osso (colágeno tipo I, osteocalcina e osteopontina) e formam espículas do osso intramembranáceo.

Se a condensação celular está destinada a formar cartilagem, segue-se para um **programa condrogênico**. Sob a influência do **Sox-9**, os condroblastos começam a formar colágeno tipo II e secretam uma matriz cartilaginosa (Fig. 9.17). Algumas cartilagens embrionárias (p. ex., no nariz, na orelha e em superfícies intervertebrais) se mantêm como cartilagem permanente e continua a expressar Sox-9. A cartilagem que forma a base para a formação endocondral do osso passa por específicas mudanças que finalmente promovem a formação do osso ao redor dele. O primeiro passo é a hipertrofia, que ocorre sob a influência do Runx-2 e a sinalização dos fatores **hedgehog indiano** e o **BMP-6**. A formação do colágeno tipo X é característica da cartilagem em hipertrofia. Em seguida, os próprios condrócitos hipertróficos começam a produzir proteínas ósseas, tais como **osteocalcina**, **osteonectina** e **osteopontina**. Eles também expressam o **fator de crescimento endotelial vascular**, que estimula o crescimento dos vasos sanguíneos dentro da cartilagem hipertrofiada. Isso prepara o local para a substituição da cartilagem hipertrófica erodida por osso verdadeiro enquanto os osteoblastos acompanhando os capilares invasores. O **FGF-18**, produzido pelo pericôndrio, inibe a maturação dos condrócitos ao redor da periferia da massa de cartilagem, como os que estão no centro são submetidos à hipertrofia.

Esqueleto Axial

A Coluna Vertebral e as Costelas

As fases iniciais que estabelecem o esqueleto axial foram introduzidas no [Capítulo 6](#). No entanto, a formação do esqueleto axial é mais complexa que a simples subdivisão do mesoderme paraxial em somitos e do deslocamento medial de células do esclerótomo para formar os primórdios das vértebras. Cada vértebra tem uma morfologia única e complexa, especificada por controles que operam em vários níveis e durante vários períodos do desenvolvimento.

De acordo com a visão tradicional do desenvolvimento vertebral (Fig. 6.13), os esclerótomos dividem-se em metades cefálica e caudal, e a metade caudal densamente agrupada de um esclerótomo junta-se com a metade cefálica frouxamente comprimida do próximo, para formar o centrum de uma vértebra. Estudos morfológicos recentes sugerem que o desenvolvimento vertebral é mais complexo do que este modelo.

A coluna vertebral é dividida em várias áreas gerais (Fig. 9.16): (1) a **região occipital**,

que está incorporada na estrutura óssea da base do crânio; (2) a **região cervical**, que inclui o **atlas** e o **áxis** altamente especializados que ligam a coluna vertebral ao crânio; (3) a **região torácica**, a partir da qual surgem as costelas verdadeiras; (4) a **região lombar**; (5) a **região sacral**, na qual as vértebras estão fundidas em um único **sacro**; e (6) a **região caudal**, que representa a cauda na maioria dos mamíferos e o rudimentar **cóccix** nos seres humanos. Uma vértebra típica surge a partir da fusão de vários primórdios cartilagosos. O centrum derivado das porções esclerotomais ventromediais dos somitos pareados ([Fig. 6.10](#)), envolve o notocorda e serve como um assoalho ósseo para a medula espinal ([Fig. 9.18](#)). Os **arcos neurais**, decorrentes das células esclerotomais dorsais, fundem-se nos dois lados com o centrum, e ao longo destes, um lado com o outro arco neural para formar um teto protetor sobre a medula espinal. O fechamento incompleto do teto ósseo resulta em uma anomalia comum chamada de **espinha bífida oculta** ([Fig. 11.42](#)). O **processo costal** forma as costelas verdadeiras ao nível das vértebras torácicas. Em outros níveis, ao longo da coluna vertebral, os processos costais se incorporam adequadamente às vértebras.

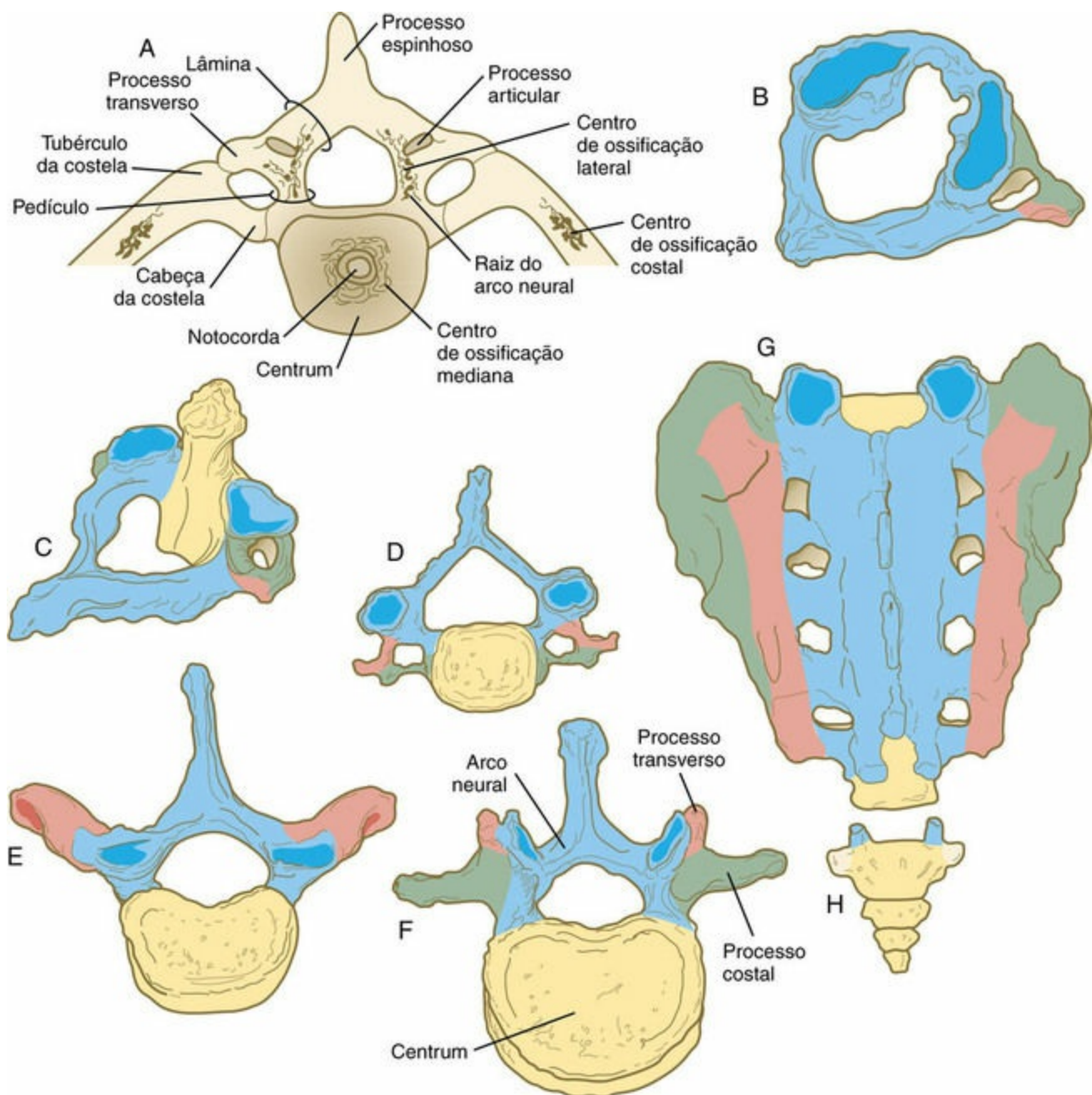


FIG. 9.18 A, Estrutura da vértebra torácica. B a H, Tipos específicos de vértebras, com estruturas homólogas mostradas na mesma cor. B, Atlas com eixo mostrado em sua posição normal abaixo. C, Eixo. D, Vértebra cervical. E, Vértebra torácica. F, Vértebra lombar. G, Sacro. H, Cóccix.

O desenvolvimento de uma vértebra individual começa com uma indução mediada pelo *sonic hedgehog* pelo notocorda no somito inicial para formar o esclerótomo. Sob o estímulo contínuo de *sonic hedgehog*, influenciando a expressão de Pax-1, a porção ventromedial do somito forma finalmente o centrum da vértebra. A formação da parte dorsal da vértebra (o arco neural) é guiada por um conjunto diferente de controles do desenvolvimento. A indução inicial a partir da placa do teto do tubo neural resulta na expressão da Pax-9 e os genes *Msx-1* e *Msx-2* contendo homeobox, que guiam as células do esclerótomo dorsal para formar o arco neural.

As principais características regionais das vértebras são especificadas pelas ações de combinações discretas de genes contendo homeobox (Fig. 9.19). A expressão dos genes *Hox* começa com o primeiro aparecimento do mesoderme pré-somítico e para a maioria dos genes persiste até o início da condificação no primórdio das vértebras. A formação

do padrão segmentar normal ao longo do eixo cefalocaudal da coluna vertebral é assegurada pelo fato de que a maioria das vértebras é especificada por uma combinação única de genes *Hox*. Por exemplo, no camundongo, o atlas (C1) é caracterizado pela expressão de *Hoxa1*, *Hoxa3*, *Hoxb1* e *Hoxd4*. O áxis (C2) é especificado por estes quatro genes, mais os *Hoxa4* e *Hoxb4*.

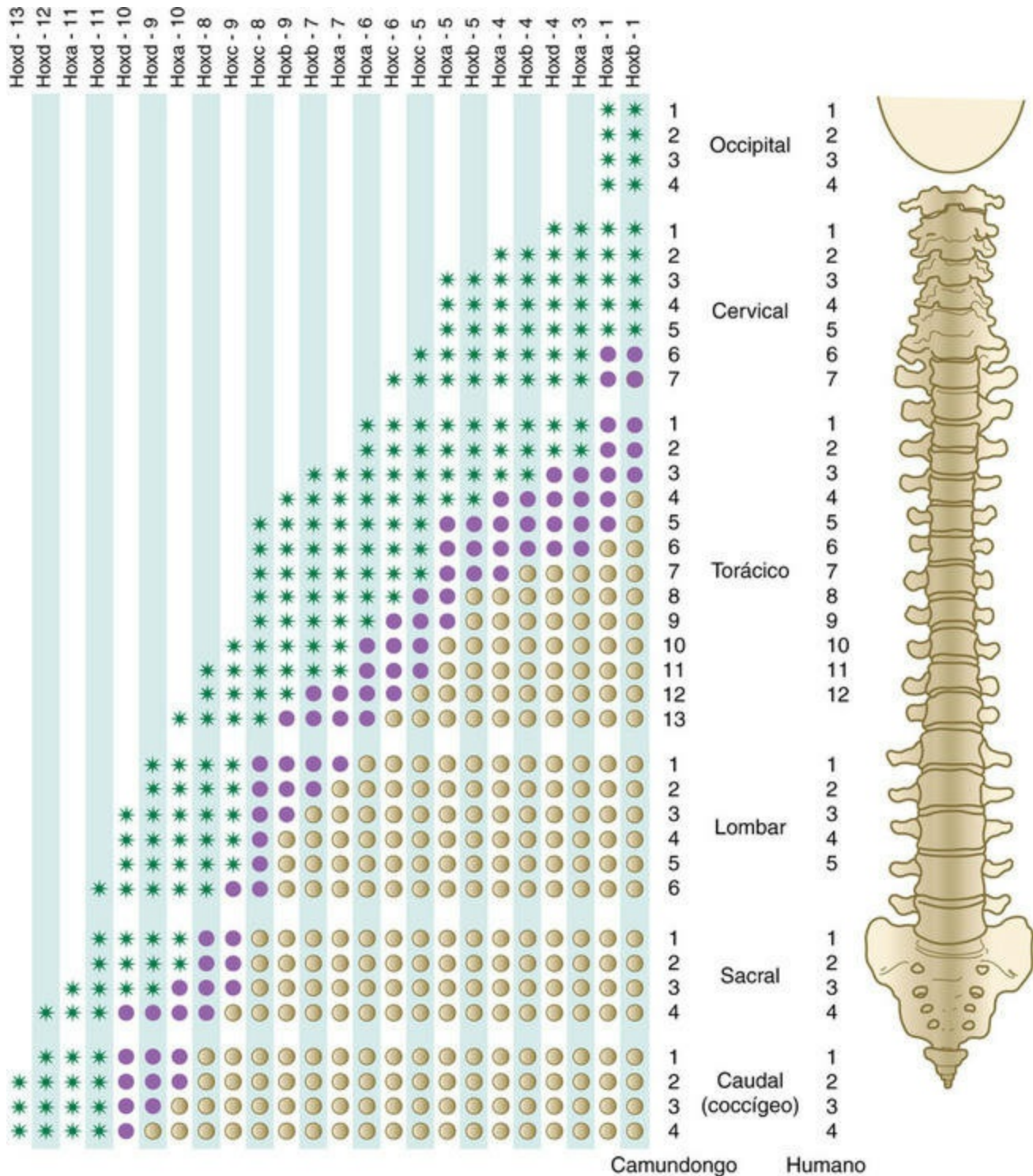


FIG. 9.19 Expressão de genes *Hox* em relação ao desenvolvimento da coluna vertebral de um camundongo.

A coluna vertebral de um camundongo (*esquerda*) tem uma vértebra torácica e uma vértebra lombar a mais do que o ser humano. *Asteriscos verdes* indicam os níveis nos quais há uma expressão definida do gene *Hox* indicado no topo da coluna. *Círculos púrpuros* representam borda caudal onde a expressão desaparece. *Círculos bege* representam áreas sem expressão do gene *Hox*. (Baseado

Uma clara associação existe entre os principais limites regionais no esqueleto axial e na expressão dos limites anteriores de certos *Hox* parálogos (**Tabela 9.1**). O **ácido retinoico** (vitamina A) pode causar mudanças na organização segmentar global das vértebras ao nível cranial ou caudal se for aplicado em períodos específicos do desenvolvimento. Por exemplo, se administrado precocemente, o ácido retinoico resulta no desvio cranial (a última vértebra cervical se transforma na primeira vértebra torácica), enquanto a administração mais tardia causa um desvio caudal (as vértebras torácicas avançam até os níveis das duas primeiras vértebras lombares). Tais desvios de nível são chamados de **transformações homeóticas** e representam ampla família de mutações descritas no **Capítulo 4**.

Tabela 9.1
Relação entre os Limites da Expressão Anterior de Genes Parálogos *Hox* chaves e os Principais Limites Regionais no Esqueleto Axial

Limite Regional	Parálogo <i>Hox</i>
Occipital-cervical	<i>Hox3</i>
Cervical-torácico	<i>Hox6</i>
Costelas flutuantes	<i>Hox9</i>
Toracolombar	<i>Hox10</i>
Lombossacral	<i>Hox11</i>
Sacroccóigeo	<i>Hox13</i>

Tanto o grau de controle do nível axial quanto o grau de redundância deste controle através dos genes parálogos *Hox* são demonstrados por experimentos em que alguns ou todos os componentes de um parálogo *Hox* específico são deletados. Quando os genes individuais *Hox* são deletados, apenas pequenos efeitos morfológicos são observados. No entanto, quando todos os membros de um grupo de parálogos são inativados, efeitos maiores aparecem. Quando todos os parálogos de *Hox10* são deletados, as costelas formam-se em todas as vértebras lombares e sacrais. Este achado sugere que *Hox10* reforça a influência mais anterior dos genes *Hox*. Da mesma forma, *Hox11* suprime a influência do *Hox10* e possibilita a formação do sacro. Uma das características marcantes do desenvolvimento axial é a redundância dos genes que padroniza as vértebras. Um mutante específico do gene *Hox* é susceptível de produção de somente pequenos defeitos anatômicos, enquanto o não funcionamento de todo grupo inteiro de parálogos produz maiores efeitos. No geral, um único grupo de parálogos está envolvido na modelação de 6 a 10 vértebras consecutivas, e as ações de pelo menos dois grupos de parálogos estão envolvidas na formação de qualquer vértebra individual. O controle da extensão posterior do esqueleto axial é equilibrado pelas ações da família de genes homeobox *Cdx*, que promovem a extensão do esqueleto axial, e os parálogos *Hox13*, que exercem um efeito de bloqueio sobre essa extensão. Em outras estruturas (p. ex., os membros e os órgãos genitais externos) os produtos do gene *Hox13* estão associados ao crescimento final. Algumas anomalias comuns das vértebras são discutidas na **Correlação Clínica 9.2**.

Correlação clínica 9.2 Anomalias Envolvendo a Segmentação

Vertebral

Algumas condições são caracterizadas pela segmentação anormal da vértebra. Um notável exemplo é a **disostose espôndilo-costal 2**, que é caracterizada pela presença de múltiplos fragmentos ossificados (resultado de uma fusão incompleta dos pares de esclerótomos direito e esquerdo) do centro da vértebra na região torácica (**Fig. 9.20**). O defeito genético nesta situação é uma mutação homozigota no gene *MESP2*. Este é o gene que, no início do desenvolvimento, marca a posição do futuro somito (**Fig. 6.9**). Outras anomalias de segmentação assumem a forma de cunhas de corpo isoladas (hemivértebra [**Fig. 9.21A**]), vértebras com fendas sagitais (vértebras borboletas [**Fig. 9.21B**]) ou vértebra fundida (vértebra em bloco [**Fig. 9.21C**]). A hemivértebra, uma causa comum de **escoliose** congênita (curvatura lateral da coluna vertebral), é algumas vezes relacionada a mutações de genes associadas ao mecanismo cronometrado de segmentação (p. ex., *lunatic fringe*, *MESP2*, o ligante de Notch *DLL3*) que produz os somitos. Acredita-se que a vértebra em borboleta seja resultado de um defeito na fusão da linha média que reduz a conexão com os esclerótomos direito e esquerdo. A **síndrome de Klippel-Feil**, por vezes chamada de **brevicollis**, é caracterizada pela presença de pescoço curto, uma linha baixa de implantação dos cabelos e movimento limitado do pescoço. O defeito fundamental é a fusão de uma ou mais vértebras cervicais. Outras anomalias nos tipos de vértebras, tais como a incorporação da última vértebra lombar no sacro, são prováveis consequências de mutações de genes *Hox* individuais.



FIG. 9.20 Imagem por ressonância magnética da coluna de um indivíduo com disostose espôndilo-costal resultado de uma mutação homozigótica do *MESP-2*. Neste indivíduo, uma segmentação altamente anormal é vista na vértebra torácica. (De Turnpenny PD and others: Dev Dyn 236:1456-1474, 2007.)

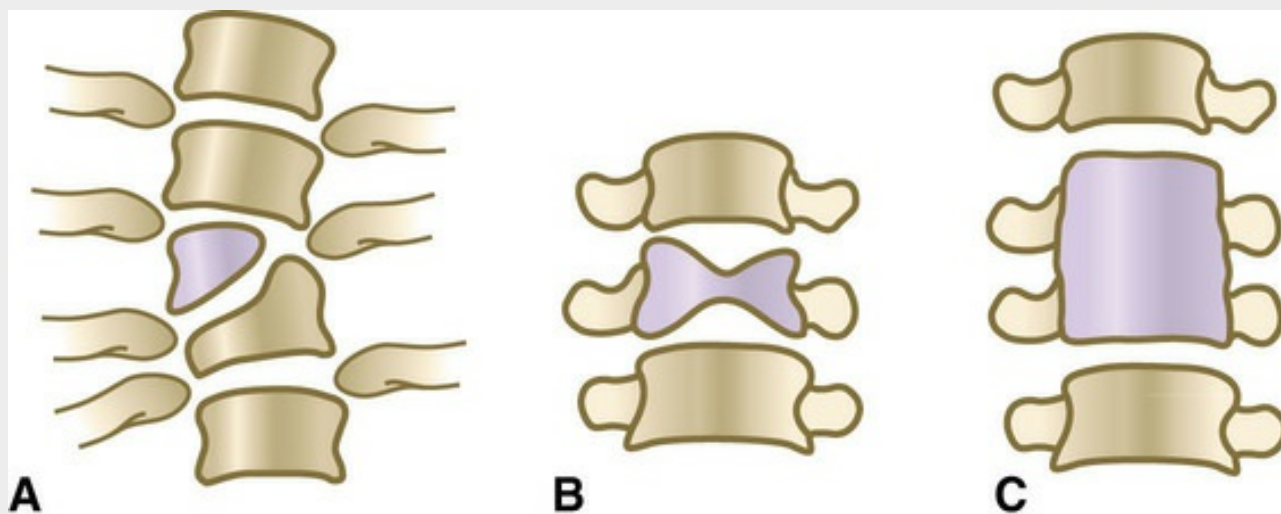


FIG. 9.21 Anormalidades segmentais comuns das vértebras (indicado em púrpura).

Entre as vértebras, o eixo e o atlas possuem uma morfologia rara e uma origem distinta (**Fig. 9.22**). O centrum do atlas é deficiente, mas o **processo odontoide** do eixo, que faz protrusão, penetra na área do centrum. O processo odontoide consiste em três centros fundidos que são presumivelmente equivalentes a: (1) a metade do segmento do centrum de um osso de transição (o **pró-atlas**) não observado em seres humanos; (2) o centrum que deveria ter pertencido ao atlas; (3) o centrum normal do eixo. Este arranjo possibilita uma maior rotação da cabeça em torno da coluna cervical. Quando o transgene *Hoxa7*, ubiquamente expresso, foi introduzido na linha germinativa de camundongos, a porção cefálica da coluna vertebral ocupou uma posição posterior. A base do osso occipital foi transformada numa vértebra occipital (o pró-atlas), e o atlas se combinou com o seu centrum, resultando em um eixo que não possuía processo odontoide.

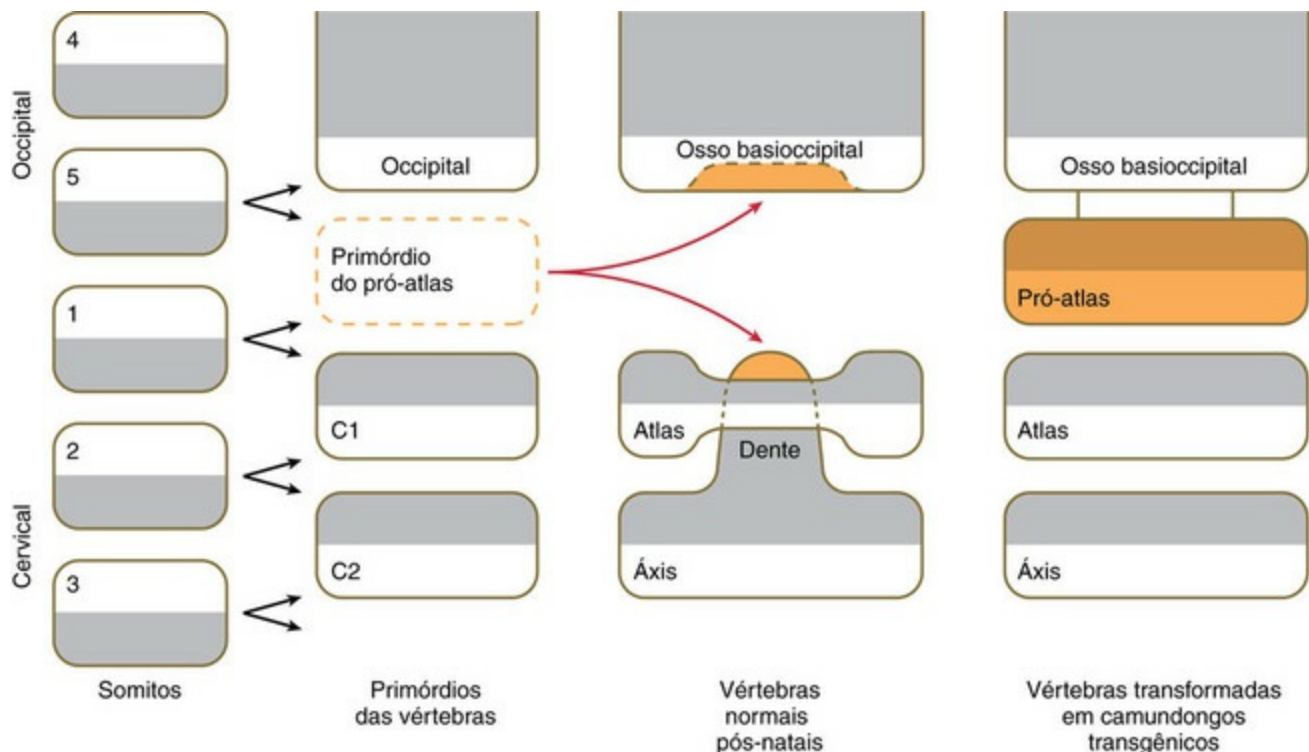


FIG. 9.22 Formação do atlas e do eixo em camundongos normais e transgênicos.

No desenvolvimento normal, as células do primórdio do pró-atlas contribuem para a formação do osso basioccipital e o dente do eixo. O atlas normal forma um arco anterior (somente uma estrutura transitória em outras vértebras) vez do centrum. As células que normalmente formariam o centrum ao nível do atlas, ao contrário, fundem-se com o eixo para formar o dente do eixo. Em camundongos contendo o transgene *Hoxa7* (A7) forma-se um pró-atlas, e o atlas e o eixo têm a forma de vértebras típicas (*coluna da direita*). (Baseado em Kessel M, Balling R, Gruss P: Cell 61:301-308, 1990.)

As costelas originam das zonas de células mesenquimais condensadas laterais ao centrum. A porção proximal de uma costela (cabeça, pescoço e tubérculo) surge a partir do esclerótomo central (**Quadro 6.1**). Devido à ressegmentação dos somitos quando eles formam as vértebras (**Fig. 6.13**), na porção distal (eixo) da costela é derivada da porção

lateral do somito craniano adjacente. No momento em que a ossificação inicia nas vértebras, as costelas se separam das vértebras.

A formação das porções proximal das costelas depende da expressão do gene no miótomo. Os produtos do grupo de Hox-6 parálogos promovem a expressão de dois fatores miogênicos reguladores, o **Myf-5** e **Myf-6** (p. 184), nos miótomos dos somitos ao nível torácico. Os Myf-5 e Myf-6 estimulam a produção de fatores de crescimento, o **fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)** e o **FGF** os quais promovem o crescimento da costela proximal no esclerótomo. A formação da porção distal das costelas requer sinais do **BMP** a partir do mesoderme somático adjacente.

As **costelas acessórias**, especialmente ao nível da lombar superior e da cervical inferior, são comuns, mas estima-se grande variedade na incidência de uma para outra. Algo menos de 1% pode ser uma estimativa realista. Estas e outras anomalias comuns das costelas (**costelas bifurcadas** ou **fundidas**) costumam ser assintomáticas, sendo geralmente detectadas em exames de raio X. Elas são principalmente o resultado da baixa expressão de genes *Hox* específicos.

O **esterno**, que junto ao tecido conjuntivo circundante das costelas distais é derivado da placa mesodérmica lateral, surge como um par de faixas cartilaginosas que convergem à linha média ventral quando a parede ventral do corpo se funde (Fig. 9.23). Depois das faixas primordiais do esterno se juntarem, elas revelam a sua verdadeira natureza segmentar subdividindo-se secundariamente em elementos cefalocaudais. Essa segmentação secundária segue um curso inicial morfológico e molecular que se aproxima paralelamente com a formação das articulações sinoviais (p. 206). Estes segmentos finalmente fundem-se enquanto eles se ossificam para formar corpo comum não pareado do esterno. Várias anomalias comuns do esterno (p. ex., **processo xifoide partido** ou **esterno partido** [Fig. 15.39]), são facilmente compreendidas a partir de seu desenvolvimento embrionário. Os limites anteriores do código *Hox*, que guia o desenvolvimento do esterno da placa lateral mesodérmica, são deslocados daquelas no mesoderme paraxial. As malformações do processo xifoide são observadas em camundongos mutantes para *Hoxc-4* e *Hoxa-5* e em camundongos mutantes para *Hoxb-2* e *Hoxb-4* têm esternos divididos.

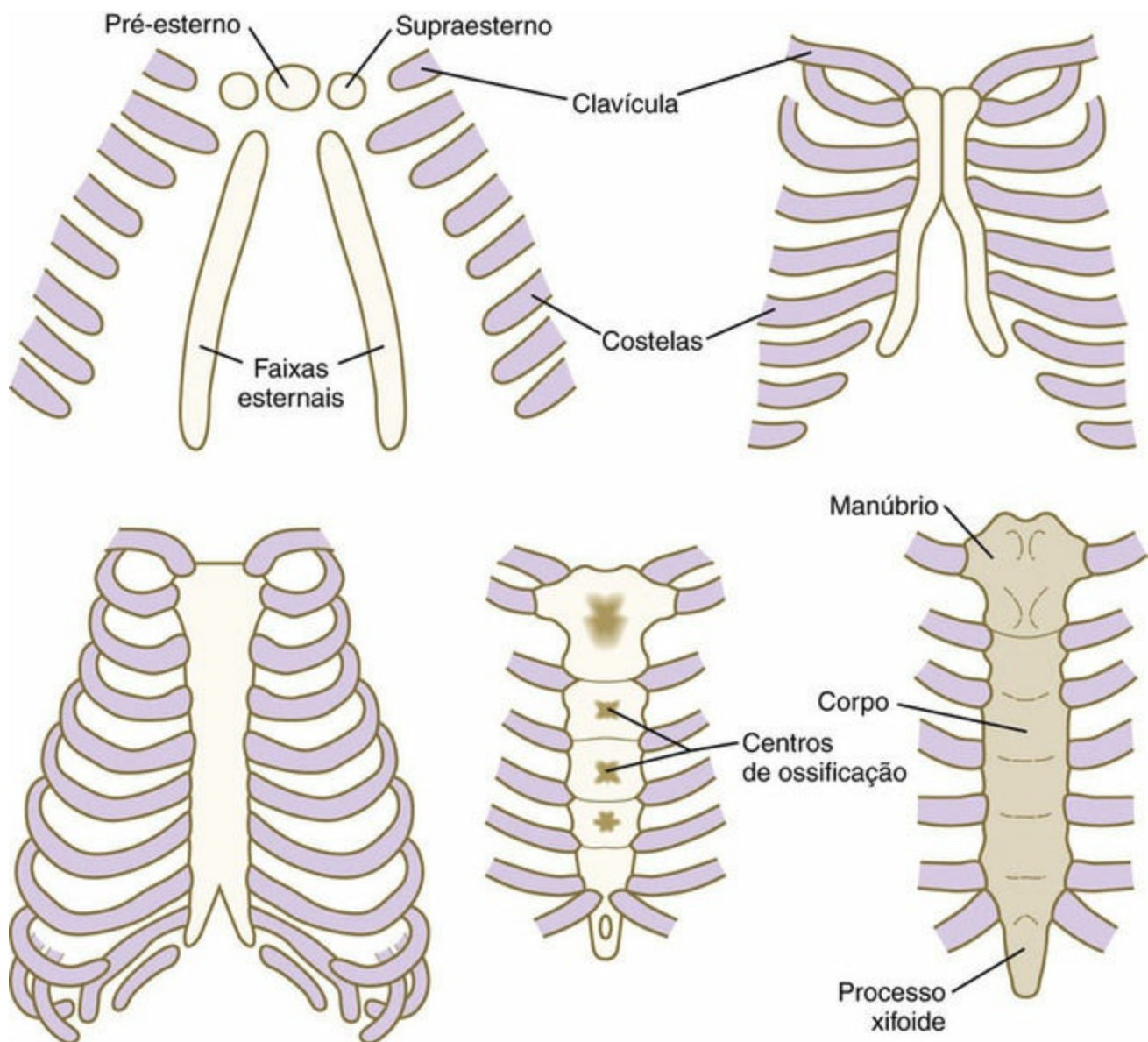


FIG. 9.23 Fases sucessivas do desenvolvimento do esterno e da clavícula.

A clavícula, que se origina a partir da crista neural e se forma através de um mecanismo intramembranáceo, é um dos primeiros ossos no corpo a se tornarem ossificados, e a ossificação se torna bem avançada na oitava semana. Os estudos de camundongos heterozigotos para o gene *Runx-2* esclareceram não somente a natureza da clavícula, mas também sobre uma síndrome humana pouco entendida. Estes heterozigotos apresentam hipoplasia da clavícula, atraso na ossificação dos ossos de origem membranácea (p. ex., do crânio), e abrem fontanelas anterior e posterior no crânio. A **displasia cleidocranial** em seres humanos apresenta todas estas condições, bem como dentes excedentes. Sem clavículas, indivíduos afetados podem aproximar os ombros na linha média anterior (Fig. 9.24). Estes achados neste mutante sugerem que a clavícula é um osso puramente de origem membranácea e pode ser uma única classe de osso, não sendo verdadeiramente axial nem apendicular no sentido comum.

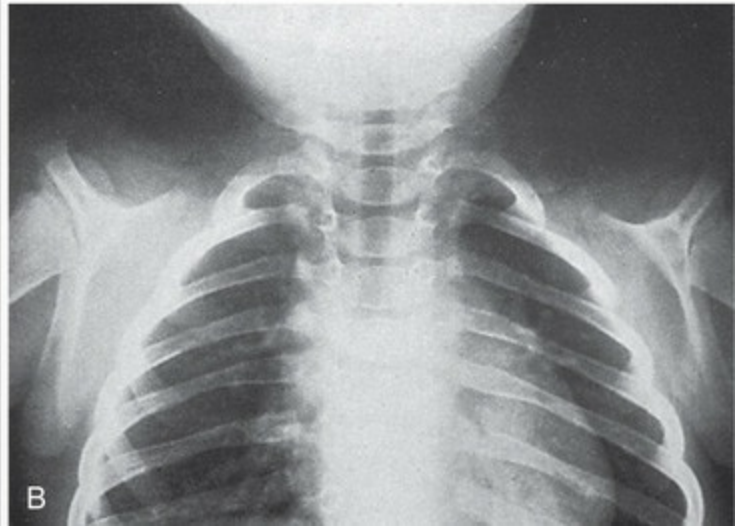
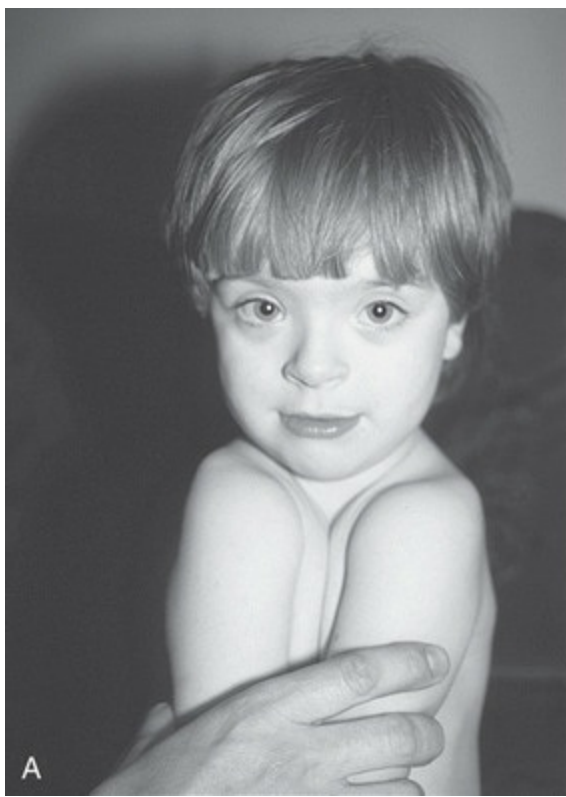


FIG. 9.24 Displasia cleidocraniana.

Ausência de clavículas com mutações no *Runx-2*. **A**, Neste menino, note a capacidade em aproximar os ombros sem a presença das clavículas. **B**, Nesta radiografia, note a ausência das clavículas. (**A**, De Turnpenny P, Ellard S: Emery's elements of medical genetics, ed 14, Philadelphia, 2012, Churchill Livingstone; **B**, De Robert J. Gorlin Collection, Division of Oral and Maxillofacial Pathology, University of Minnesota Dental School, courtesy of Dr Joannis Koutlas.)

Outro desenvolvimento tardio é o desaparecimento do notocorda dos corpos das vértebras. Entre as vértebras, o notocorda expande-se penetrando nos primórdios mesenquimais condensados dos discos intervertebrais. No adulto, o notocorda persiste como o **núcleo pulposo**, que constitui o centro macio do disco. A maior parte do **disco intervertebral** consiste em camadas de fibrocartilagem que se diferenciam da metade rostral do esclerótomo no somito. O *Pax-1* é continuamente expresso durante o desenvolvimento dos discos intervertebrais. No camundongo mutante, *ondulado*, a expressão de *Pax-1* é deficiente, e resulta na fusão dos corpos vertebrais. A expressão de *Pax-1* e a consequente formação dos discos intervertebrais parecem ser mecanismos importantes na manutenção do caráter segmentar individual da coluna vertebral.

A extremidade caudal do esqueleto axial é representada por um apêndice bem-definido, semelhante a uma cauda, durante grande parte do segundo mês (**Fig. 9.25A**). No terceiro mês, a cauda normalmente regride, em grande parte por morte celular e pelo crescimento diferencial, persistindo como o cóccix, muito raramente, porém, uma cauda bem desenvolvida está presente em recém-nascidos (**Fig. 9.25B**).

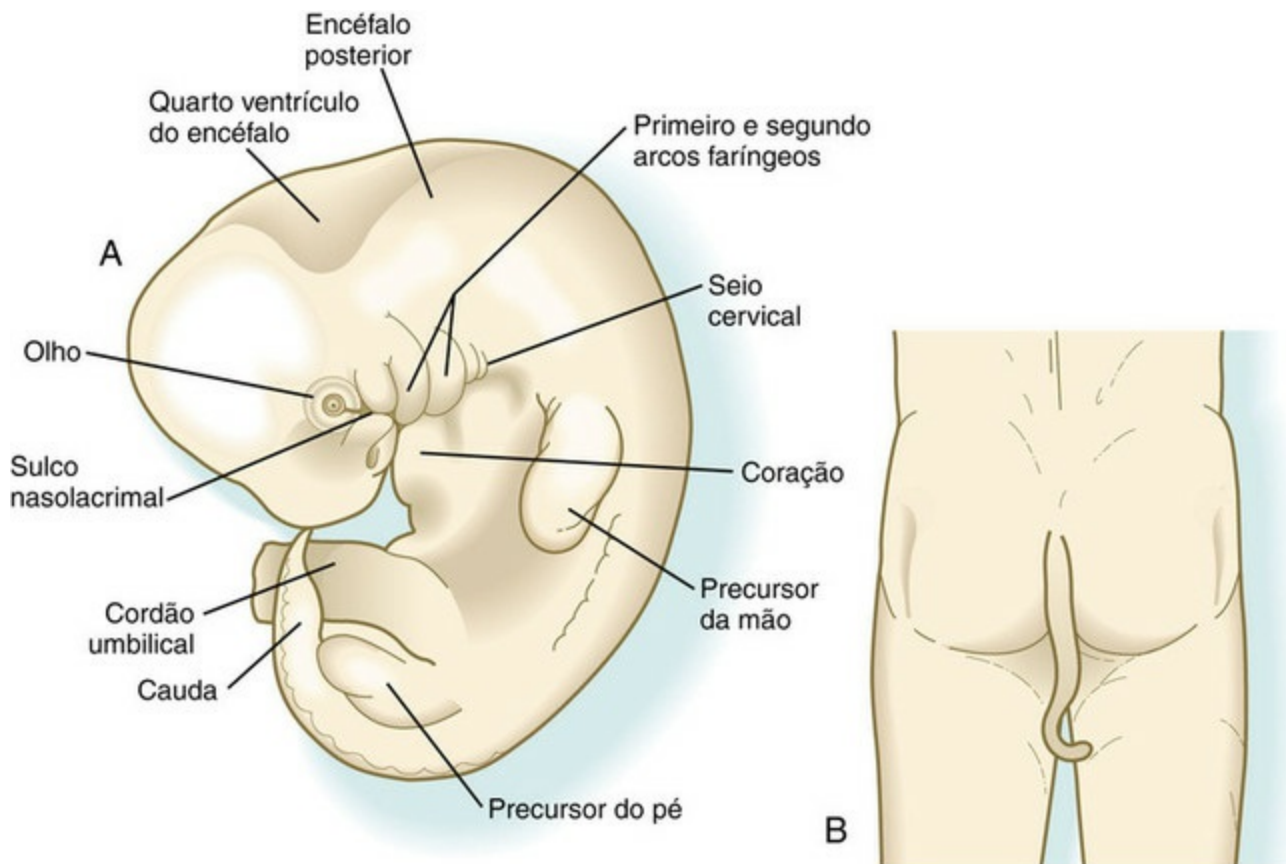


FIG. 9.25 **A**, Esquema de um embrião humano ao final da décima quinta semana que mostra uma cauda proeminente. Normalmente a cauda regride. **B**, Esquema da cauda persistente (23 centímetros de comprimento) em um garoto de 12 anos de idade. (**B**, Adaptado de Patten BM: Human Embryology, ed 3, New York, 1968, McGraw-Hill.)

O Crânio

O crânio é uma estrutura composta constituindo em duas grandes subdivisões principais: o **neurocrânio**, que envolve o encéfalo; e o **viscerocrânio**, que circunda a cavidade oral, a faringe e as vias respiratórias superiores. Cada uma destas subdivisões consiste em dois componentes, um, no qual os ossos individuais estão primeiro representados por modelos cartiláginos e são posteriormente substituídos por osso através da ossificação endocondral, e outro no qual o osso origina-se diretamente através da ossificação do mesênquima.

A origem filogenética e ontogenética do crânio é representada pelo **condrocrânio**, que é a base cartilaginosa do neurocrânio (**Fig. 9.26A**). O padrão fundamental do condrocrânio é notavelmente bem preservado no decorrer da filogenia. Inicialmente, ele é representado por vários conjuntos de pares cartilagosos. Um grupo (cartilagens paracordais, cartilagens hipofisárias e *trabeculae cranii*) está intimamente relacionado às estruturas da linha média. Caudalmente às cartilagens paracordais existem quatro **esclerótomos occipitais**. Junto com as cartilagens paracordais, os esclerótomos occipitais, homólogos a precursores das vértebras, se fundem para formar a base do osso occipital. Mais lateralmente, o condrocrânio é representado por pares de cartilagens associados aos primórdios epiteliais dos órgãos de sentido (órgão olfatório, olhos e órgão auditivo). Sinais moleculares do endoderme do intestino pré-oral são necessários para a

condrificação do condrocânio rostral na extremidade do notocorda, que é de origem da crista neural, enquanto caudal à extremidade do notocorda, os sinais do notocorda promovem condrificação do condrocânio posterior derivado mesodermicamente.

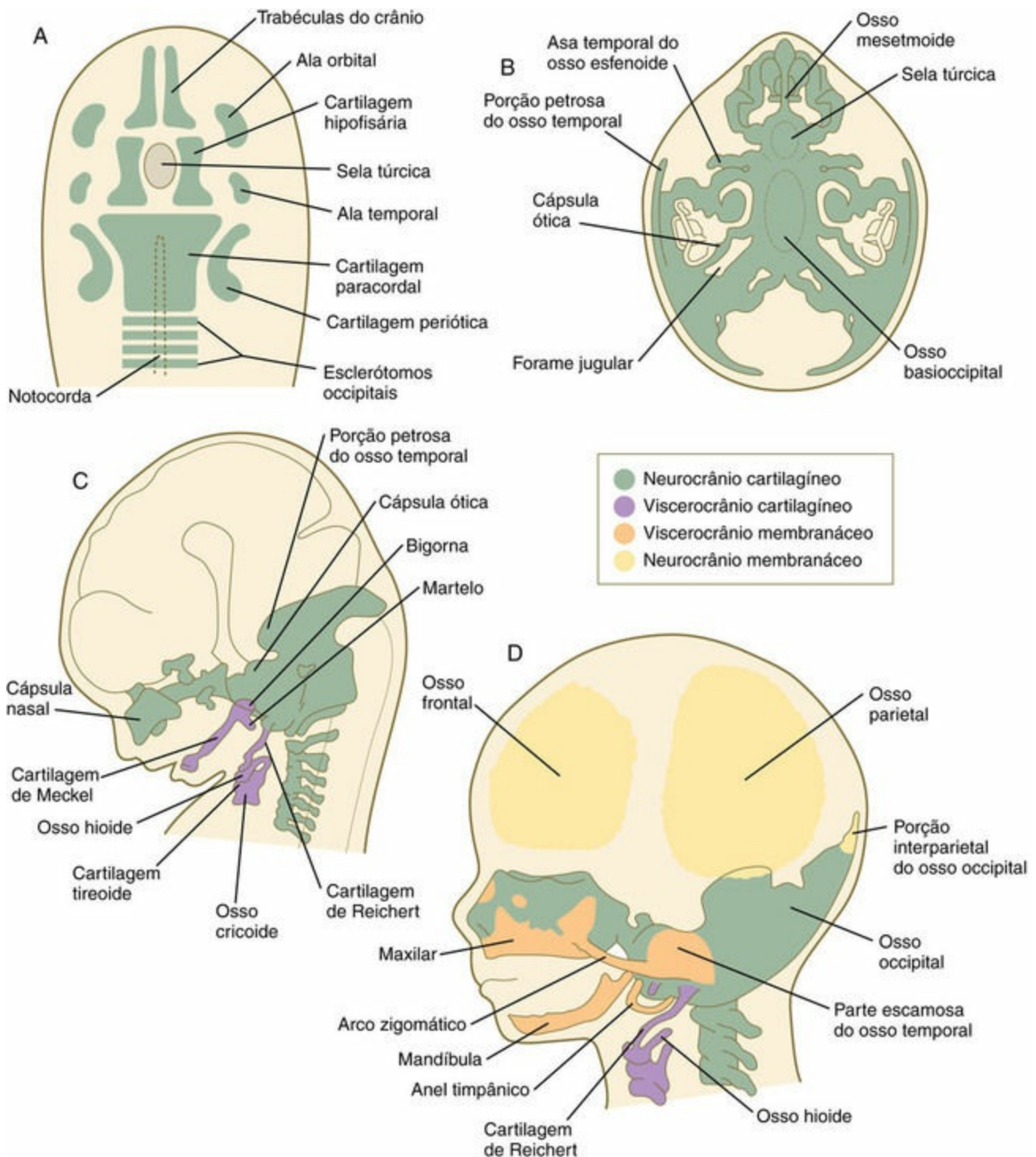


FIG. 9.26 Origens e desenvolvimento dos principais ossos do crânio.

A, Elementos esqueléticos básicos de um embrião com 6 semanas visto de cima. **B**, Condrocânio de um embrião com 8 semanas visto de cima. **C**, Vista lateral do embrião ilustrado em **B**. **D**, Crânio de um embrião com 3 meses. (Adaptado de Carlson B: Patten's foundations of embryology, ed 6, New York, 1996, McGraw-Hill.)

Os precursores do condrocânio fusionam-se para formar uma estrutura cartilaginosa contínua que se estende do futuro forame magno à área interorbital. Esta estrutura deve

se alongar para manter o ritmo do embrião em crescimento. Faz com que se formem primeiramente inúmeros centros primários de ossificação ao longo de seu comprimento. Em seguida, a cartilagem entre os centros de ossificação desenvolve duas placas de crescimento, imagem espelho, semelhantes àquelas nas extremidades dos ossos longos, mas com cartilagem, em vez de uma cavidade articular entre eles (portanto, elas são chamadas de **sincondroses**). Sob a influência do *hedgehog* indiano, as placas de crescimento fazem com que os centros de ossificação primária se alonguem, resultando no alongamento total da base do crânio.

Os elementos primordiais individuais do condrocrânio submetem-se a vários padrões de crescimento e fusão para formar os ossos estruturalmente complexos da base do crânio (os ossos occipital, esfenoide e temporal e grande parte da sustentação óssea profunda da cavidade nasal) (**Fig. 9.26B**). Além disso, alguns desses ossos (p. ex., os ossos occipital e temporal) incorporam componentes membranosos durante o seu desenvolvimento, por isso, em sua forma final, eles são verdadeiramente estruturas compostas (**Fig. 9.26D**). Outros componentes do neurocrânio, tais como os ossos parietal e frontal, são puramente membranáceos (**Quadro 9.1**).

Quadro 9.1 Origens Embriológicas dos Ossos do Crânio

Neurocrânio

Condrocrânio

Occipital

Esfenoide

Esfenoide

Parte petrosa e mastoide do temporal

Neurocrânio membranáceo

Parte interparietal do occipital

Parietal

Frontal

Parte escamosa do temporal

Viscerocrânio

Viscerocrânio cartilagíneo

Arco Faríngeo I

Cartilagem de Meckel

Martelo

Bigorna

Arco Faríngeo II

Cartilagem de Reichert

Estribo

Processo estiloide

Viscerocrânio membranáceo

Processo maxilar (superficial)

Parte escamosa do temporal

Zigomático

Maxilar

Pré-maxilar

Nasal?

Lacrimar?

Processo maxilar (profundo)

Palatino

Vômer

Lâmina pterigoide

Processo mandibular

Mandíbula

Anel Timpânico

Praticamente todos os ossos do neurocrânio surgem como resultado de uma influência indutiva de uma estrutura epitelial sobre o mesênquima vizinho. Estas interações são tipicamente mediadas por fatores de crescimento e pela matriz extracelular. Estudos imunocitoquímicos demonstraram o aparecimento transitório do **colágeno tipo II** (o principal componente colágeno da cartilagem) em locais e momentos durante os quais ocorrem as interações que levam à formação do condrocrânio. Além de colágeno do tipo II, um **proteoglicano cartilagem-específico** acumula-se nas áreas de indução dos elementos condrocranais. Há cada vez mais evidências de que elementos epiteliais na cabeça não somente induzem a formação do esqueleto, mas também controlam sua morfogênese. Isto contrasta com o controle morfogenético do esqueleto apendicular, que é determinado pelo mesoderme e não pelo ectoderme do broto do membro.

Os elementos do neurocrânio de origem membranáceo (os pares de ossos parietal e frontal e a porção interparietal do osso occipital) surgem como agregados planos, semelhante a placas de espículas ósseas (trabéculas) do mesênquima que foi induzido por partes específicas do encéfalo em desenvolvimento. Estes ossos permanecem como estruturas separadas durante o desenvolvimento fetal, e mesmo no nascimento, elas estão separadas por meio de suturas de tecidos conjuntivos. As intersecções entre as suturas onde mais do que dois ossos se encontram são ocupadas por amplas áreas de tecido conjuntivo chamadas de **fontanelas**. As fontanelas mais proeminentes são a **fontanela anterior**, localizada na intersecção dos dois ossos frontal e os dois ossos parietais, e a **fontanela posterior**, localizada na intersecção dos ossos parietal e o único osso occipital ([Fig. 9.27](#)).

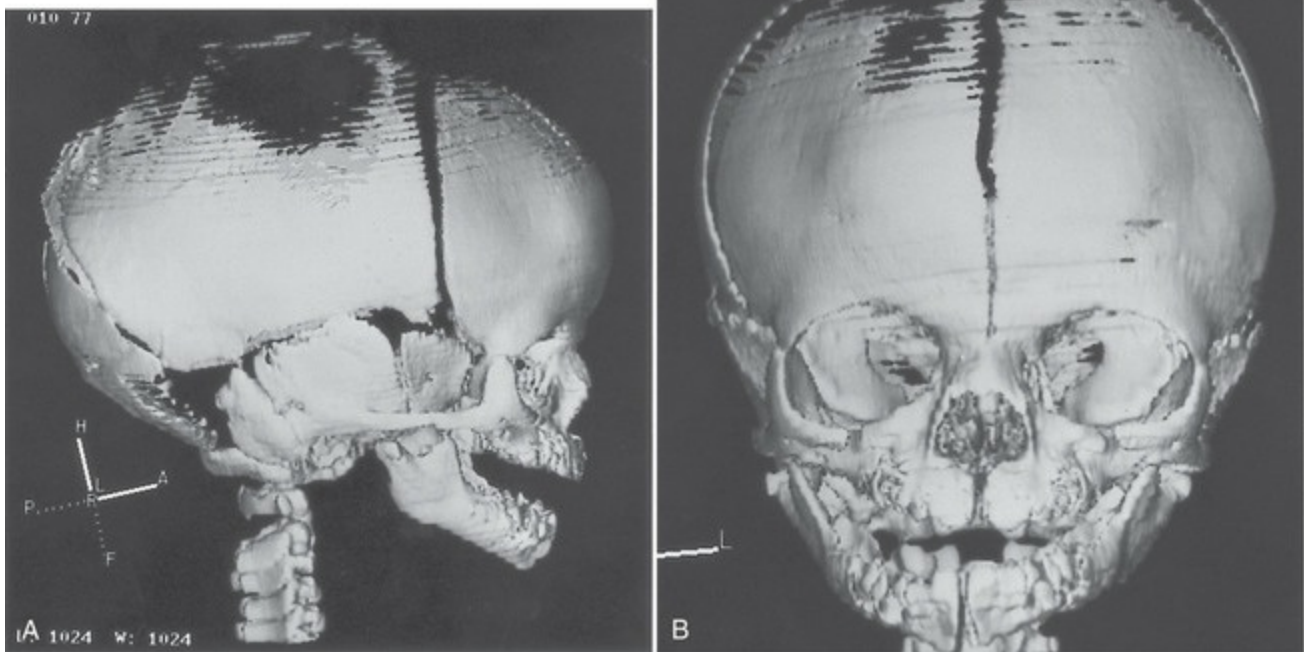


FIG. 9.27 Tomografia computadorizada de alta resolução do crânio de um feto de 34 ½ semanas. **A**, Vista lateral. **B**, Vista frontal. A fissura mediana na área da testa é uma sutura metópica, que normalmente torna-se obliterada após o nascimento. A área irregular escura acima dela é a fontanela anterior, um dos “pontos macios” na cabeça de um recém-nascido. (Cortesia de R.A. Levy, H. Maher, and A.R. Burdi, Ann Arbor, Mich.)

Durante o desenvolvimento normal, algumas suturas entre os ossos cranianos fecham, outras permanecem em aberto. Qual das suturas vai fechar e qual permanecerá aberta dependerá da interação complexa entre várias moléculas. O BMP expresso ubiquamente no crânio embrionário estimula a formação óssea generalizada, mas o antagonista do BMP, o **noggin**, é expresso em todas as suturas embrionárias. Sob a influência da expressão local do FGF-2, o noggin é regulado negativamente nas suturas fundidas, tornando possível, assim, a formação de osso mediada por BMP consolidar os dois ossos do crânio adjacentes. Controversamente, a ausência local de FGF-2 possibilita que o noggin reprima o BMP nas suturas não destinadas a se fundirem.

Semelhante ao neurocrânio, o viscerocrânio consiste em duas divisões: o **viscerocrânio cartilágneo** e **viscerocrânio membranáceo**. Ao contrário da maior parte do neurocrânio, os ossos do viscerocrânio originam-se em grande parte do mesênquima derivado da crista neural. Filogeneticamente, o viscerocrânio está relacionado ao esqueleto dos **arcos branquiais** (guelras). Cada arco branquial (mais comumente chamado de arco faríngeo nos seres humanos) é sustentado por um bastão cartilaginoso, que dá origem a numerosos elementos esqueléticos definitivos característicos desse arco (**Quadro 9.1**). (Os detalhes da organização e dos derivados das cartilagens do arco faríngeo não cranial são discutidos no **Capítulo 14** [Fig. 14.36]).

O viscerocrânio membranáceo consiste em uma série de ossos associados ao maxilar superior e mandíbula e à região da orelha (**Fig. 9.26D**). Estes ossos surgem em associação à cartilagem do primeiro arco (**cartilagem de Meckel**) e assumem algumas funções originalmente atendidas pela cartilagem de Meckel, assim como várias novas funções,

tais como a transmissão sonora na orelha média. A [Correlação Clínica 9.3](#) discute as condições resultantes das deformidades do crânio.

Correlação clínica 9.3 Condições Resultantes de Deformidades do Crânio

Algumas situações são reconhecidas por deformações macroscópicas do crânio. Embora algumas destas sejam verdadeiras malformações congênitas, outras caem na classe de deformações atribuídas a tensões mecânicas durante a vida intrauterina ou no parto. Algumas malformações do crânio são secundárias aos distúrbios no desenvolvimento do encéfalo. Nesta categoria estão as condições tais como as que se seguem: a **acrania** e a **anencefalia** ([Fig. 8.4](#)), que estão associadas às malformações graves do encéfalo; a **microcefalia** ([Fig. 9.9](#)), na qual o tamanho da calota craniana acomoda um encéfalo muito pequeno; e a **hidrocefalia** ([Fig. 11.38](#)), na qual um alargamento extremo da calota craniana representa a resposta do esqueleto da cabeça a uma produção excessiva do líquido cerebroespinal e uma grande expansão do encéfalo.

Uma família de malformações craniais chamada de **craniossinostose** resulta do fechamento prematuro de certas suturas entre os principais ossos de origem membranácea do neurocrânio. A craniossinostose é característica de mais de 100 síndromes genéticas humanas e é observada em 1 de cada 3.000 nascidos vivos. Muitas destas síndromes resultam de mutações ganho-de-função nos receptores do fator de crescimento de fibroblasto. Um tipo é a variação de Boston, uma mutação ganho-de-função dominante do gene contendo homeobox *Msx2* expresso no tecido mesenquimal de suturas iniciais e no tecido neural subjacente. Não se sabe como exatamente esta mutação é traduzida em fechamento prematuro da sutura. O fechamento prematuro da **sutura sagital** entre os dois ossos parietais produz um crânio comprido em forma de quilha de navio chamado de **escafocefalia** ([Fig. 9.29](#)).



FIG. 9.29 Vista frontal e lateral de um menino com crânio escafocefálico estreito e alongado. Note a testa grande e a ponte plana do nariz. Este paciente teve uma paralisia facial associada e surdez mista. (De Goodman R, Gorlin R: Atlas of the face in genetic disorders, St Louis, 1977, Mosby.)

A **oxicefalia**, ou crânio em torre, é o resultado da fusão prematura da **sutura coronal**, localizada entre os ossos frontal e parietal. Uma condição genética dominante, a **síndrome de Crouzon**, apresenta uma aparência macroscópica semelhante ao da oxicefalia, mas a malformação da calota craniana é normalmente acompanhada por malformações da face, dentes e orelhas, bem como malformações ocasionais em outras partes do corpo (**Fig. 9.30**).



FIG. 9.30 Vista lateral da face planada de um indivíduo com a síndrome de Crouzon. (Cortesia de A.R. Burdi, Ann Arbor, Mich.)

Esqueleto Apendicular

O **esqueleto apendicular** consiste em ossos dos membros e cinturas dos membros. Existem diferenças importantes na organização e no controle do desenvolvimento entre o esqueleto axial e o apendicular. O esqueleto axial forma um invólucro protetor em torno dos tecidos moles internos (p. ex., o cérebro, a medula espinhal, a faringe), e o mesênquima que forma os ossos é induzido pelos órgãos que os ossos circundam. Em contraste, os ossos do esqueleto apendicular formam um núcleo central de apoio aos membros. Embora a interação com um epitélio (na crista ectodérmica apical do broto do membro [[Capítulo 10](#)]) seja necessária para a formação de elementos esqueléticos no membro, o controle morfogenético do membro é inerente ao mesoderme, com o epitélio exercendo apenas um papel estimulador. Todos os componentes do esqueleto apendicular começam como modelos cartilagosos, que se convertem em osso verdadeiro por ossificação endocondral tardia durante a embriogênese (os detalhes da formação do esqueleto apendicular são mostrados no [Capítulo 10](#)).

Várias mutações genéticas definidas resultam em alterações proeminentes no desenvolvimento do esqueleto apendicular. A forma mais comum de nanismo, **acondroplasia**, resulta de mutações no gene do **receptor 3 de FGF (FGFR3)**. Este estado é caracterizado por apresentar baixa estatura secundária a encurtamento do membro, hipoplasia do terço médio da face, uma cabeça desproporcionalmente grande e lordose lombar acentuada ([Fig. 9.28](#)). Uma consequência mais grave da mesma mutação é a **displasia tanatofórica**, em que o encurtamento das extremidades é ainda mais grave. O tórax é muito estreito, e a morte por insuficiência respiratória geralmente ocorre na infância. Uma mutação de Sox-9 ([Fig. 9.17](#)) provoca a **displasia campomélica**, caracterizada pelo curvamento pronunciado das extremidades, uma variedade de outras anomalias esqueléticas e a reversão sexual no sexo masculino XY, resultam de uma interrupção do Sox-9 na diferenciação sexual.



FIG. 9.28 Uma criança com acondroplasia. (De Turnpenny P, Ellard S: Emery's elements of medical genetics, ed 14, Philadelphia, 2012, Churchill Livingstone.)

Sistema Muscular

Os três tipos de musculatura — esquelética, cardíaca e lisa — são formados durante o desenvolvimento embrionário. Praticamente toda a musculatura esquelética é derivada do mesoderma paraxial, especificamente os somitos ou somitômeros. O mesoderma esplâncnico dá origem à musculatura do coração (músculo cardíaco) e à musculatura lisa do intestino e do trato respiratório ([Tabela 9.2](#)). Outros músculos lisos, tais como o dos vasos sanguíneos e o músculo eretor dos pelos, são derivados do mesênquima local.

Tabela 9.2
Origens Embriológicas das Principais Classes de Músculos

Origem Embriológica	Músculo Derivado	Inervação
Somitômeros 1 a 3 e placa pré-cordal	Maioria dos músculos extrínsecos do olho	Nervos cranianos III e IV
Somitômero 4	Músculos que cerram a mandíbula	Nervo craniano V (ramo mandibular)
Somitômero 5	Músculo reto lateral do olho	Nervo craniano VI
Somitômero 6	Músculos que abrem a mandíbula e outros do segundo arco	Nervo craniano VII
Somitômero 7	Músculos do terceiro arco branquial	Nervo craniano IX
Somitos 1 e 2	Músculos intrínsecos da laringe e músculos da faringe	Nervo craniano X
Somitos occipitais (de 1 a 7)	Músculos da língua, laringe e pescoço	Nervos cranianos XI e XII, nervos cranianos cervicais
Somitos do tronco	Músculos do tronco, diafragma e músculos de membros	Nervos espinhais
Mesoderme esplâncnico	Músculo cardíaco	Autônômica
Mesoderme esplâncnico	Músculos liso do intestino e do trato respiratório	Autônômica
Mesênquima local	Outros músculos lisos: músculos vascular, eretor de pelos	Autônômica

De Carlson BM: *Patten's foundations of embryology*, ed 6, New York, 1996, McGraw-Hill.

O desenvolvimento muscular pode ser estudado em vários níveis diferentes, desde a determinação e diferenciação de células musculares individuais, à histogênese do tecido muscular, e, finalmente, à formação (morfogênese) de todos os músculos. O músculo esquelético é usado como exemplo para ilustrar como o desenvolvimento ocorre e é controlado por estes diferentes níveis de organização.

Músculo Esquelético

Há cada vez mais evidências de que certas células do epiblasto são determinadas a se tornarem células miogênicas mesmo antes dos somitos estarem completamente formados; contudo, é mais conveniente começar com o surgimento de células precursoras musculares nos somitos. Por muitas décadas, a origem da musculatura esquelética estava em questionamento, com os somitos e a placa mesodérmica lateral como sendo os prováveis candidatos. Esta questão foi finalmente resolvida através de estudos envolvendo marcadores celulares ([Quadro 9.2](#)), e sabe-se agora que praticamente todos os músculos esqueléticos se originam nos somitos ou somitômeros. Os primeiros passos na determinação de células miogênicas em somitos estão resumidos na [Fig. 6.11](#).

As origens embrionárias de alguns tecidos têm sido identificadas através de transplante de tecidos de embriões de codorna em locais homólogos em embriões de pinto. Os núcleos das células da codorna contêm uma massa densa de cromatina diferente e reage com o anticorpo monoclonal espécie-específico, permitindo aos pesquisadores distinguir as células de codorna das células do pinto com grande confiabilidade (**Fig. 9.31**). Se um suposto tecido precursor é transplantado de uma codorna em um embrião de galinha, o tecido enxertado da codorna torna-se bem integrado no pinto hospedeiro, e se as células migram para fora do enxerto, o seu caminho de migração para o embrião hospedeiro pode ser claramente traçado. As experiências que envolvem esta abordagem têm sido particularmente úteis nos estudos da musculatura e da crista neural.

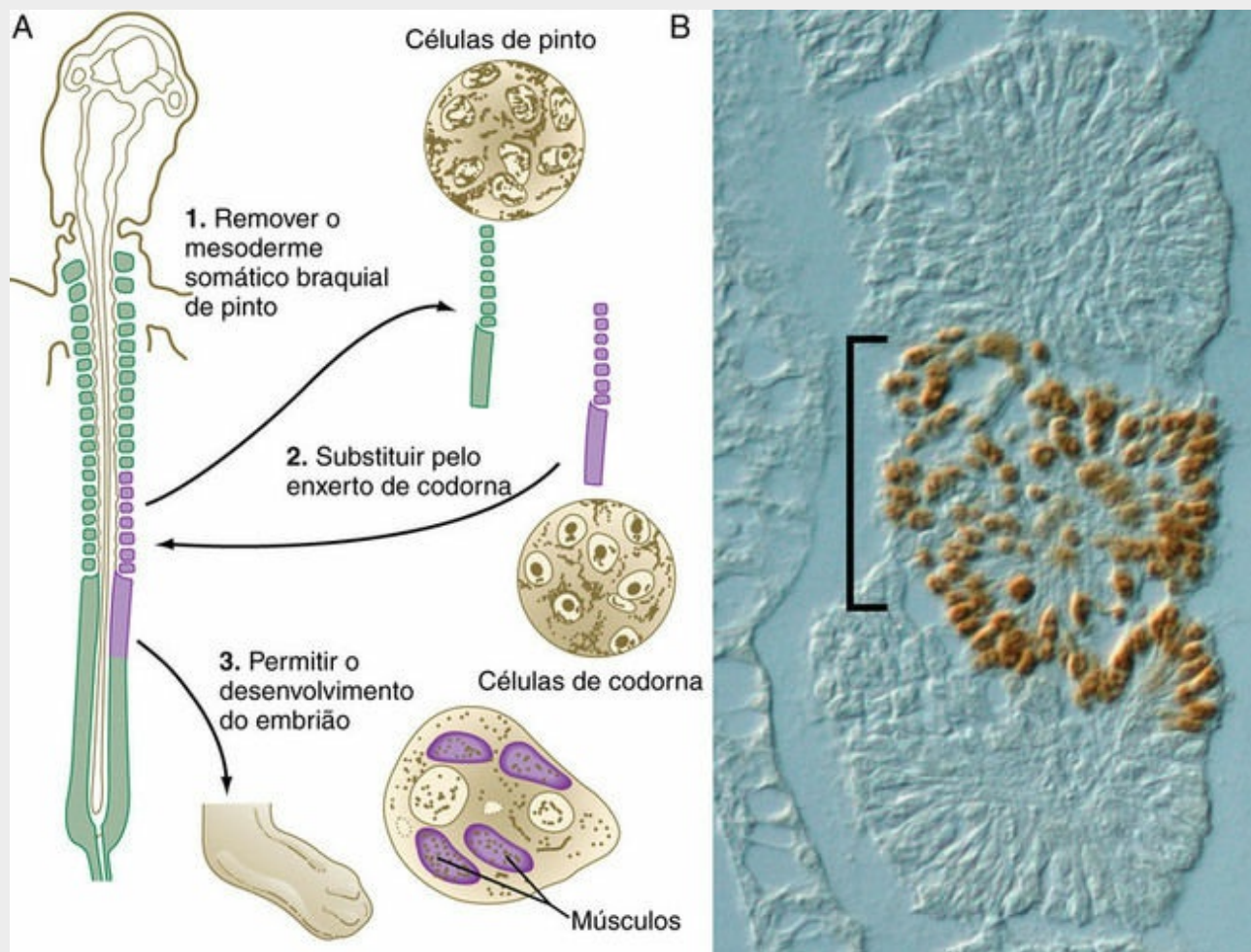


FIG. 9.31 Princípio de enxerto codorna/pinto para traçar as células.

1 e 2, Tecidos de codorna são transplantados no lugar de tecidos equivalentes removidos do embrião de pinto. A massa de cromatina nuclear proeminente nas células de codorna fornece um marcador permanente que pode ser usado para traçar o destino das células do enxerto do tecido de codorna. 3, Quando os somitos de codorna foram enxertados no lugar apropriado do embrião de pinto, os músculos do membro são derivados das células da codorna e não das células do pinto.

Inserção, Corte transversal de um embrião quimera codorna/pinto. As células de codorna transplantadas (*cor marrom*), que migraram pelo fluxo cardíaco, estão marcadas com anticorpo QCNP (desenvolvido por B & J Carlson), que se liga seletivamente às células de codorna. As células do pinto estão levemente marcadas. (Inserção de Sato Y, Takahashi Y: Dev Biol 282:183-191, 2005.)

Determinação e Diferenciação do Músculo Esquelético

A fibra do músculo esquelético madura é uma célula multinucleada complexa especializada para a contração. Os precursores da maioria das linhagens musculares (**células miogênicas**) foram rastreados para a miótomo do somito (Fig. 6.10). Embora essas células se pareçam com as células mesenquimais que podem dar origem a muitos outros tipos de células no embrião, elas foram submetidas a um evento de restrição, comprometendo-as com a linha de formação muscular. As células miogênicas comprometidas passam por várias divisões mitóticas adicionais antes de completar o término da divisão mitótica, e se tornam **mioblastos pós-mitóticos**.

A proliferação das células miogênicas é mantida no ciclo celular através da ação de fatores de crescimento, tais como o **FGF** e o **fator de crescimento transformante- β** . Com o acúmulo de fatores miogênicos reguladores (ver próxima seção), as células miogênicas aumentam a síntese da proteína **p21** do ciclo celular, que irreversivelmente os remove do ciclo celular. Sob a influência de outros fatores de crescimento, tais como **fator de crescimento semelhante à insulina**, os mioblastos pós-mitóticos começam a transcrever o RNAm para as principais proteínas contráteis **actina** e **miosina**, mas o principal evento no ciclo de vida dos mioblastos pós-mitóticos é a sua fusão com outras células semelhantes em **miotubo** multinucleado (Fig. 9.32). A fusão dos mioblastos é um processo preciso, envolvendo o seu revestimento e adesão por mecanismos de reconhecimento mediados por cálcio (Ca^{++}), envolvendo moléculas, como a M-caderina, e a união definitiva de suas membranas plasmáticas.

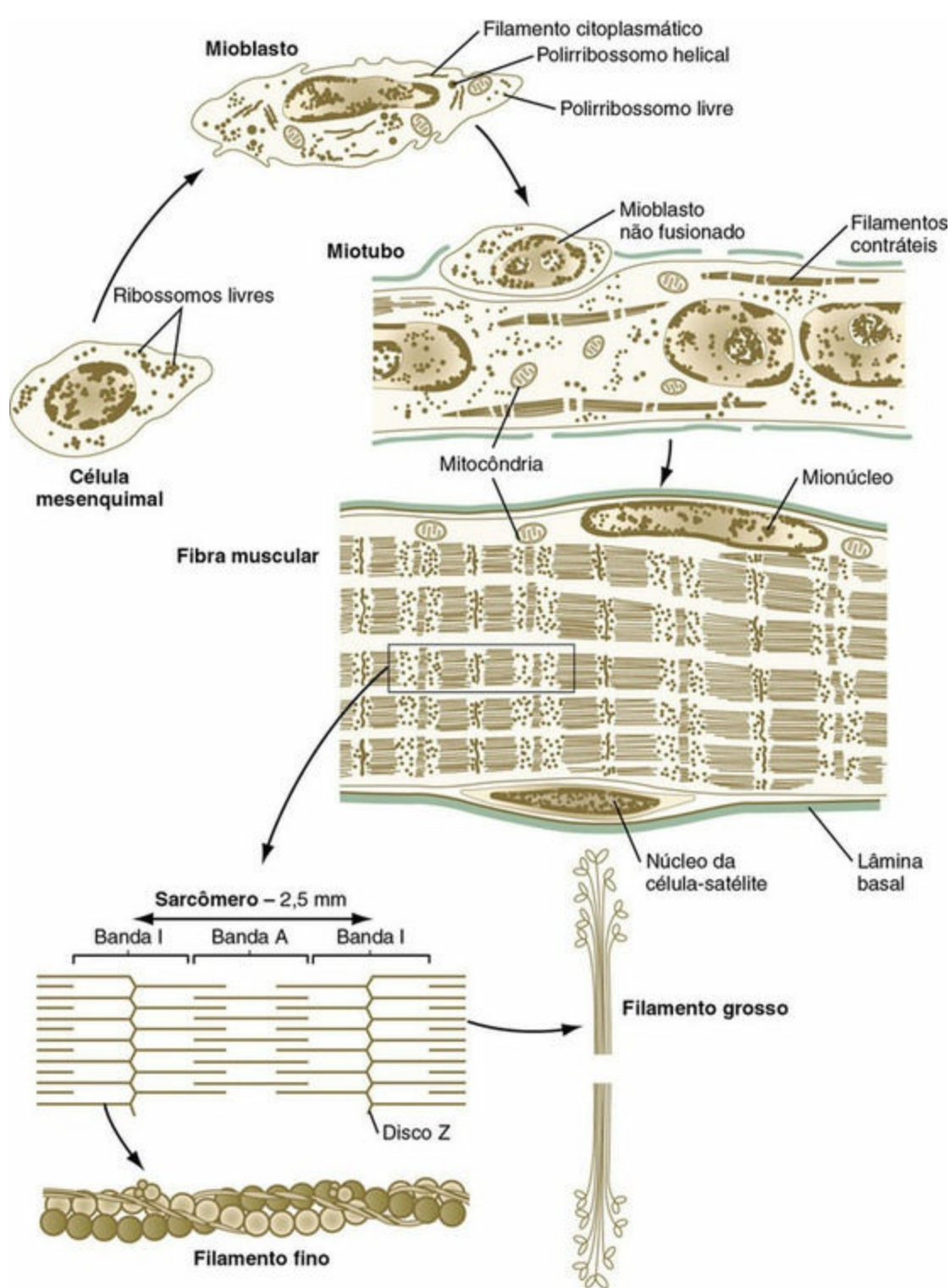


FIG. 9.32 Fases na diferenciação morfológica da fibra muscular esquelética. Elementos subcelulares importantes na fibra muscular também são mostrados.

Os miotubos estão intensamente envolvidos na síntese de RNAm e de proteína. Além da formação dos filamentos de actina e miosina, os miotubos sintetizam uma variedade de outras proteínas, incluindo as proteínas reguladoras da contração muscular — **troponina** e **tropomiosina**. Estas proteínas reúnem-se em miofibrilas, que são precisamente agregados organizados de unidades contráteis funcionais chamadas de **sarcômeros**. Como os miotubos se enchem de miofibrilas, os seus núcleos, que tinham sido dispostos em cadeias centrais regulares, migram para a periferia do miotubo. Nesta fase, o miotubo é considerado ter se diferenciado nas **fibras musculares**, o estágio final de diferenciação da célula muscular esquelética.

O desenvolvimento de uma fibra muscular não é completo, no entanto, com a migração periférica dos núcleos do miotubo. Os núcleos (**mionúcleos**) de uma fibra muscular multinucleada não são capazes de proliferar, mas a fibra muscular deve continuar a crescer proporcionalmente ao rápido crescimento do feto e, em seguida, da criança. O crescimento da fibra muscular é realizado por meio de uma população de células miogênicas, chamadas de **células satélites**, que se localizam entre a fibra muscular e a lâmina basal, na qual cada fibra muscular reveste a si mesma (**Fig. 9.32**). Operando sob um mecanismo de controle mal compreendido, possivelmente envolvendo o sistema de sinalização **Delta/Notch**, as células-satélites dividem-se lentamente durante o crescimento de um indivíduo. Algumas das células-filhas fusionam com a fibra muscular de modo que contenha um número suficiente de núcleos para direcionar a síntese contínua de proteínas contráteis exigidas pela fibra muscular. Após um dano na fibra muscular, as células satélites proliferam e se fundem para formar fibras de regeneração muscular.

Um músculo típico não é composto de fibras musculares homogêneas. Em vez disso, geralmente vários tipos de fibras musculares são distinguidos por suas propriedades contráteis e morfologia, e por apresentar diferentes isoformas das proteínas contráteis. Para a proposta do presente texto, as fibras musculares são consideradas rápidas ou lentas.

Fatores Transcricionais do Músculo

A miogênese começa com um evento de restrição que direciona uma população de células mesenquimais numa linhagem de células miogênicas comprometidas. A base molecular para este processo é a ação de membros das famílias de **fatores reguladores miogênicos**, os quais, atuando como reguladores mestre genéticos ativam genes específicos do músculo nas células mesenquimais pré-musculares.

A primeira família de fatores miogênicos reguladores descoberta é um grupo de quatro fatores básicos de transcrição dupla hélice, às vezes chamados de **família MyoD** (**Fig. 9.33**). Outro fator regulador, chamado de **fator potenciador muscular-2** (MEF-2), funciona em conjunto com a família MyoD, mas todos estes fatores miogênicos reguladores são capazes de converter células não musculares (p. ex., fibroblastos, adipócitos, condrócitos, células pigmentares da retina) em células que expressam a gama completa das proteínas musculares.

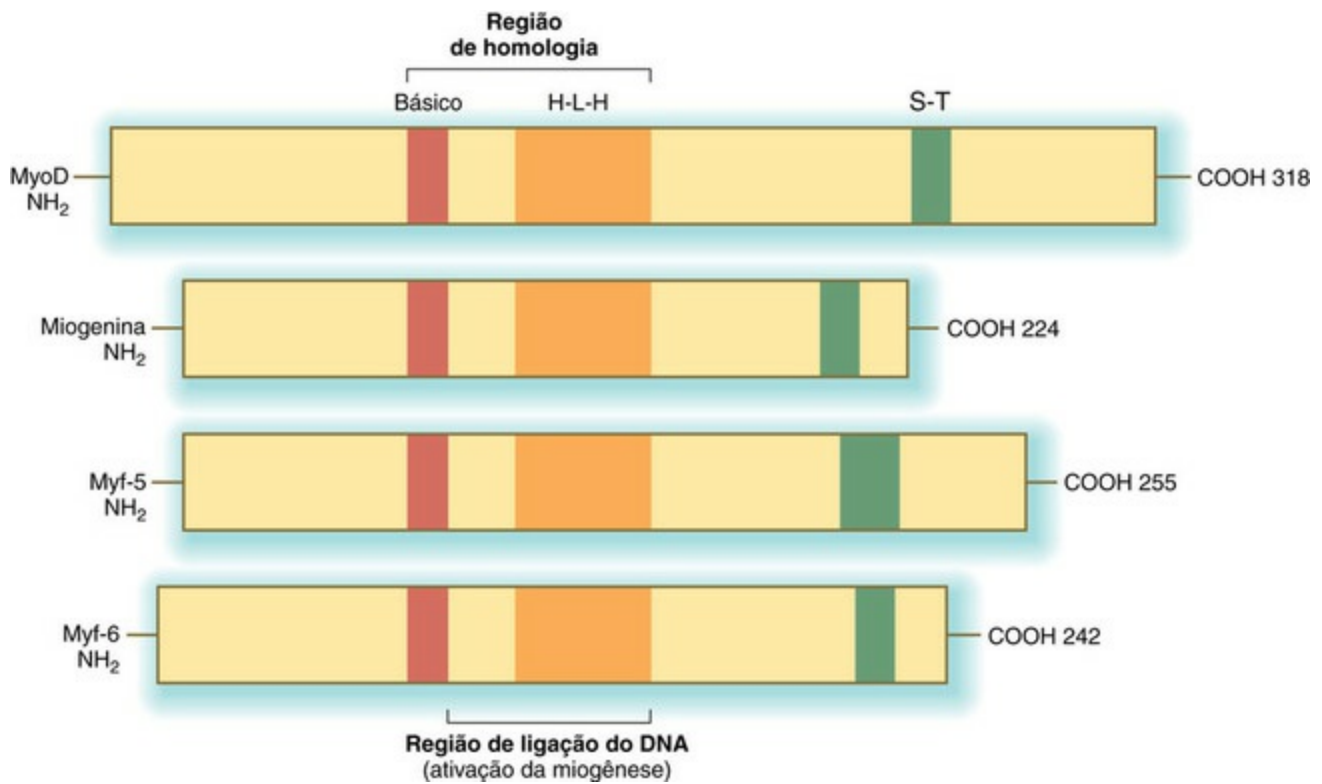


FIG. 9.33 Comparação estrutural de vários fatores miogênicos reguladores. H-L-H, regiões homólogas de dupla-hélice; S-T, região rica em serina/treonina.

Tal como acontece com muitas proteínas dupla hélice, as proteínas miogênicas reguladoras da família MyoD formam dímeros e se ligam a uma sequência determinada de DNA (CANNTG), chamada de **E box**, na região promotora de genes específicos do músculo. A especificidade miogênica destas proteínas é codificada na região básica (Fig. 9.33).

As atividades regulatórias da MyoD e de outros membros da família que são por si só regulados por outras proteínas reguladoras, que pode modificar suas atividades (Fig. 9.34). Muitas células contêm um **ativador transcricional** designado **E12**. Quando a molécula de E12 forma um **heterodímero** com uma molécula de MyoD, o complexo liga-se mais fortemente à região promotora muscular do DNA do que o faz um dímero MyoD puro. Isto aumenta a eficiência da transcrição dos genes musculares. O **inibidor transcricional** chamado de **Id** (inibidor de ligação ao DNA) pode formar um heterodímero com uma molécula MyoD. O Id contém uma região de dupla hélice, mas não a região básica, que é a parte de ligação ao DNA da molécula. A molécula de Id tem maior afinidade de ligação por uma molécula de MyoD do que uma outra molécula MyoD e pode substituir uma das unidades do dímero de MyoD, desta maneira resultando em mais heterodímeros Id-MyoD. Estes se ligam fracamente ao DNA e, muitas vezes falham em ativar genes específicos do músculo.

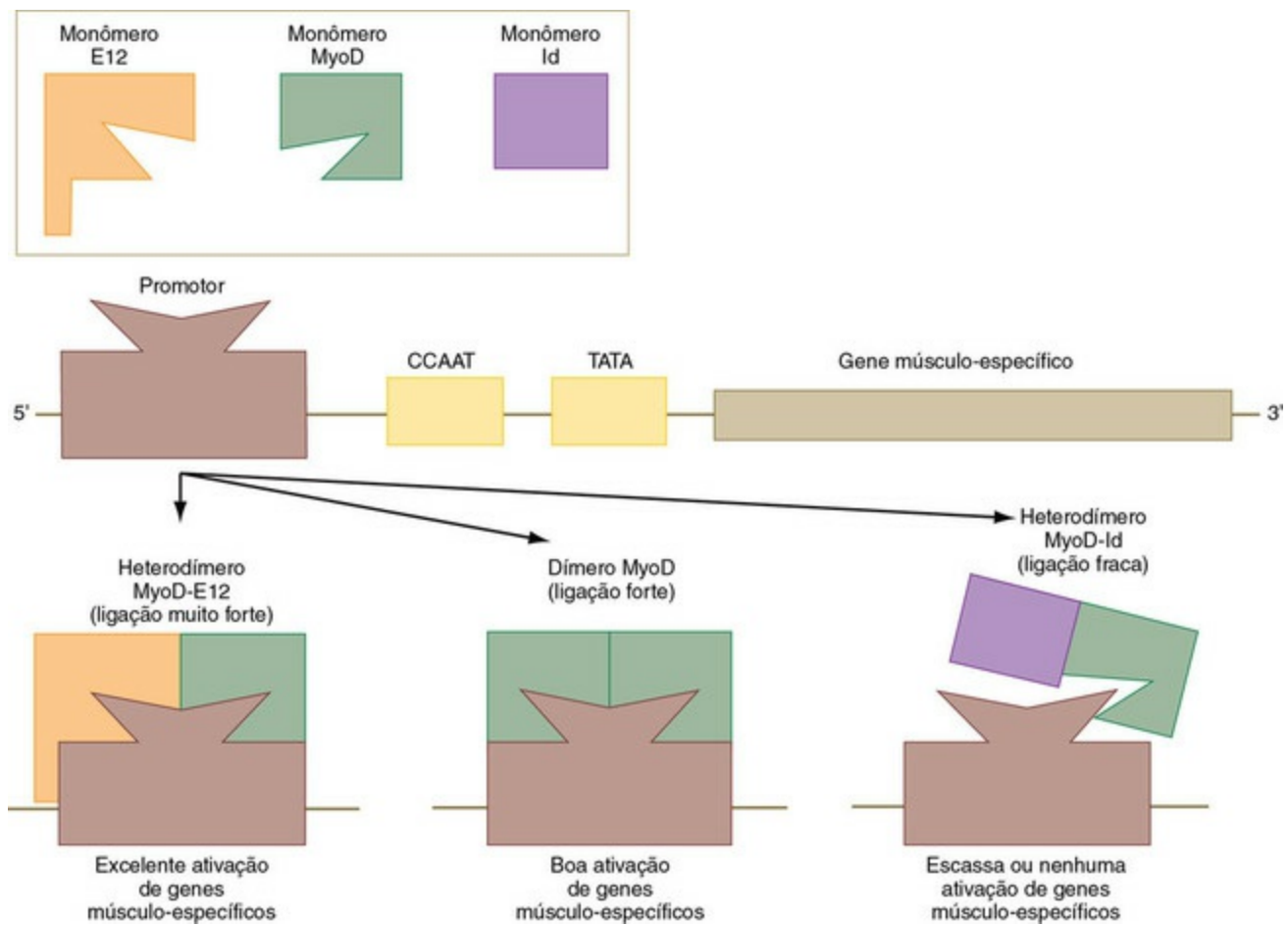


FIG. 9.34 Regulação MyoD da miogênese inicial, mostrando as interações entre MyoD e um ativador transcripcional (E12) e um inibidor transcripcional (Id).

Durante o desenvolvimento muscular, fatores de regulação miogênica da família MyoD são expressos em uma sequência regular (Fig. 9.35). Em camundongos, os eventos que conduzem à formação do músculo começam no somito, onde o **Pax-3** e o **Myf-5**, que trabalham através de vias aparentemente diferentes, ativam o **MyoD** e ativam certas células do dermomiótomo para se comprometer com a formação do músculo. Com o aumento dos níveis de MyoD, as células mononucleares saem do ciclo mitótico e começam a se fundir em miotubos. Neste estágio, a **miogenina** é expressada. Finalmente, nos miotubos maduros, o **Myf-6** (chamado antigamente de MRF-4) é expresso.

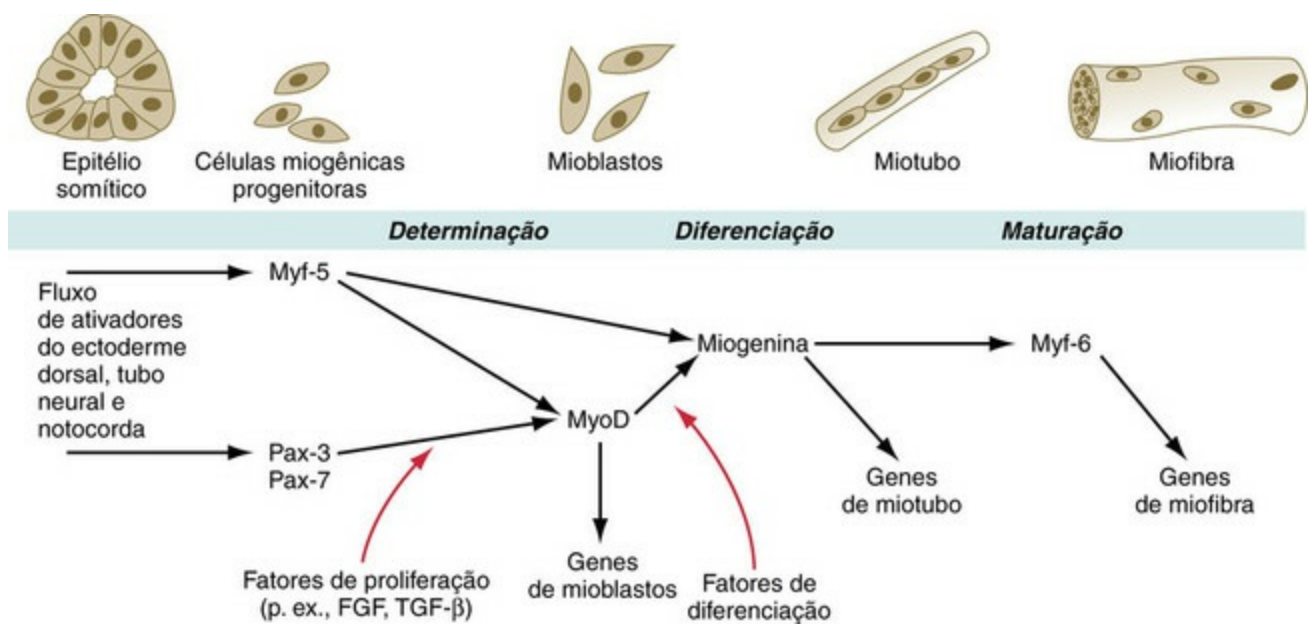


FIG. 9.35 A representação esquemática da miogênese inicial mostra a sequência de expressão de fatores miogênicos reguladores e outras influências no processo miogênico. FGF, fator de crescimento de fibroblasto; TGF- β , fator de crescimento transformante- β .

Em camundongos *knockout*, a ausência de um único fator miogênico regulador (p. ex., myf-5, MyoD) sozinho não impede a formação do músculo esquelético (embora possa haver outros defeitos menores observáveis), mas quando o myf-5 e o MyoD são nocauteados ao mesmo tempo, o músculo não se forma. Outro *knockout* duplo muito instrutivo do Pax-3 e myf-5 produz camundongos que têm ausência total de músculos do tronco e de membros, mas a musculatura da cabeça permanece intacta. Este trabalho mostra que, nos primeiros estágios de determinação, diferentes vias regulatórias são seguidas por células formadoras de músculo da cabeça e do tronco (**Fig. 9.41**).

O crescimento muscular é também controlado negativamente. A **miostatina**, um membro da família de moléculas de sinalização do fator de crescimento transformante- β , detém o crescimento muscular quando um músculo atinge o seu tamanho normal. Na ausência da função da miostatina, animais desenvolvem uma musculatura grosseiramente hipertrófica. Raças de gado “duplamente-musculosas” são conhecidas por terem mutações no gene da miostatina.

Como cada um dos reguladores, ativadores e inibidores é a própria proteína, a sua formação está sujeita a controles positivos e negativos semelhantes. Os exemplos complexos da regulação das primeiras etapas na miogênese dão uma ideia de vários níveis de controle da expressão gênica e das fases de citodiferenciação em mamíferos. Embora os aspectos moleculares de miogênese estejam mais compreendidos do que estão as fases envolvidas na diferenciação da maior parte dos tipos celulares, é provável que os conjuntos semelhantes de mecanismos reguladores interligados operem na diferenciação de outras células.

Histogênese do Músculo

O músculo como um tecido não consiste apenas em fibras musculares, mas também em tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e nervos. Mesmo as fibras musculares por si só não são homogêneas, mas podem ser separadas em tipos funcional e bioquimicamente

diferentes.

Quando os músculos formam-se primeiro, os mioblastos são misturados com o futuro mesênquima do tecido conjuntivo. O papel do tecido conjuntivo na morfogênese do músculo é discutido na próxima parte. Os brotos capilares crescem durante a formação muscular para a nutrição, e as fibras nervosas motoras entram logo após os primeiros mioblastos começarem a formar miotubos.

Ao mesmo tempo, pensava-se que todos os mioblastos eram essencialmente idênticos, e que as suas diferentes características (p. ex., rápido ou lento) foram impostas a eles por sua inervação motora. A pesquisa mostrou, no entanto, que em aves e várias espécies de mamíferos, as diferentes populações de células musculares rápidas e lentas existem já em fase de mioblastos, bem antes das fibras nervosas alcançarem os músculos em desenvolvimento.

Não só existem mioblastos rápidos e lentos, mas também têm isoformas celulares de mioblastos precoces e tardias, com exigências diferentes para os fatores de soro e interações nervosas em sua diferenciação. Quando os mioblastos precoces fundem-se em miotubos, dão origem aos **miotubos primários**, que formam a base inicial para um músculo embrionário. A diferenciação dos miotubos primários ocorre antes dos axônios dos nervos motores terem entrado no músculo recém-formado. Subsequentemente, os **miotubos secundários** menores decorrentes de mioblastos tardios formam-se juntamente aos miotubos primários (**Fig. 9.36**). No momento em que os miotubos secundários se formam, os axônios motores iniciais estão presentes nos músculos, e existem provas de que a presença de nervos é necessária para a formação do miotubos secundários. Uma fibra muscular primária e suas fibras musculares secundárias associadas são inicialmente contidas em uma lâmina basal comum e estão acopladas eletricamente. Estas fibras musculares sintetizam ativamente uma variedade das proteínas contráteis.

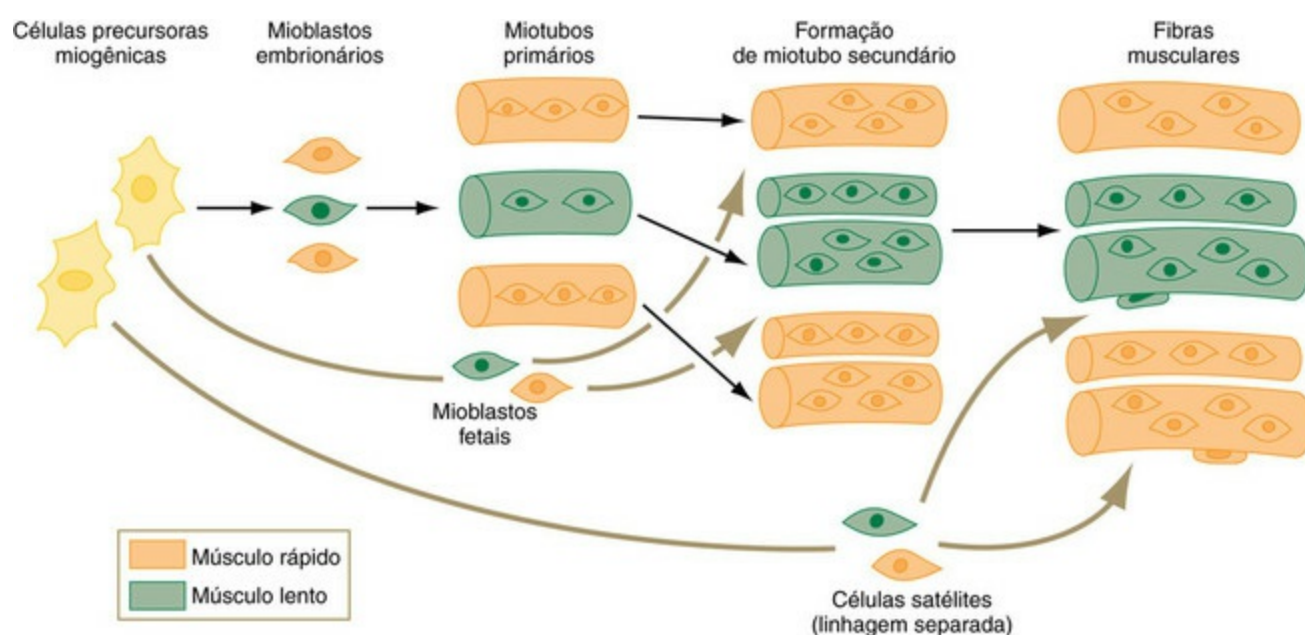
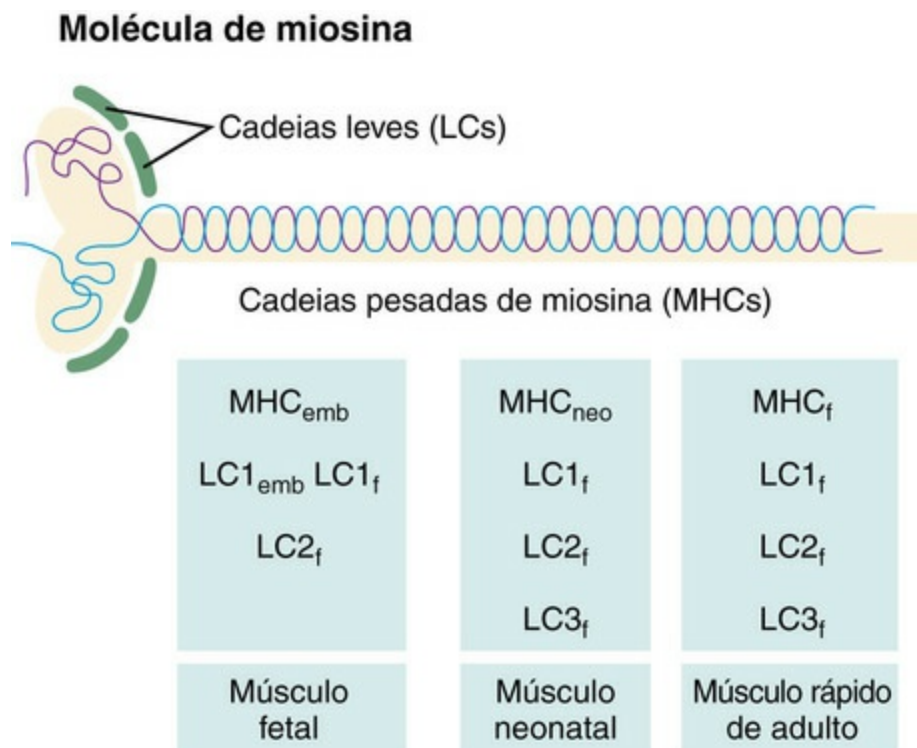


FIG. 9.36 Estágios na formação das fibras musculares primárias e secundárias. Uma família de mioblastos embrionários contribui para a formação de miotubos primários e mioblastos fetais contribuem para miotubos secundários.

No início da sua história de vida, as fibras musculares embrionárias são inervadas por neurônios motores. Embora se tenha assumido que os neurônios motores rápidos e lentos impuseram suas próprias características funcionais nas fibras musculares em desenvolvimento, agora parece que eles podem selecionar as fibras musculares de um tipo compatível através de informações contidas em suas superfícies celulares. Inicialmente, um nervo motor pode terminar em ambas as fibras musculares rápidas e lentas, mas finalmente, conexões inapropriadas são quebradas, então as fibras nervosas rápidas inervam apenas fibras musculares rápidas, e os nervos lentos inervam somente as fibras musculares lentas.

Os fenótipos de fibras musculares dependem da natureza das proteínas específicas que compõem o seu aparato contrátil. Existem diferenças qualitativas em muitas proteínas contráteis entre as fibras musculares rápidas e lentas, e dentro de cada tipo de fibra muscular há uma sucessão de isoformas de proteínas importantes durante o desenvolvimento embrionário (as transições de isoformas da **miosina** no desenvolvimento das fibras musculares são usadas como exemplo).

A molécula de miosina é complexa, consiste em duas cadeias pesadas e uma série de quatro cadeias leves (LCs) (**Fig. 9.37**). As fibras rápidas maduras têm uma subunidade LC1, duas subunidades LC2 e uma subunidade LC3; a miosina muscular lenta contém duas subunidades LC1 e duas subunidades LC2. Além disso, existem formas rápidas e lentas (MHC_f e MHC_s) das subunidades da **cadeia pesada de miosina** (MHC). As moléculas de miosina possuem atividade da adenosina trifosfatase, e as diferenças nesta atividade contam, em parte, pelas diferenças na velocidade de contração entre as fibras musculares rápidas e lentas.



Uma representação esquemática da molécula de miosina também é mostrada.

A molécula de miosina sofre uma sucessão de transições de isoformas durante o desenvolvimento. Do período fetal a maturidade, uma série de três isoformas de desenvolvimento do MHC ($[MHC_{emb}]$ embrionário, $[MHC_{neo}]$ neonatal e $[MHC_f]$ adulta rápida passam através de uma fibra muscular rápida. (As mudanças no desenvolvimento das subunidades LC e MLC estão resumidas na [Fig. 9.37](#)). Outras proteínas contráteis das fibras musculares (p. ex., actina, troponina) passam através da transição semelhante de isoformas. Após uma lesão muscular em um adulto, as fibras musculares em regeneração sofrem conjuntos de transições de isoformas celulares e moleculares que recapitulam estreitamente as transições que ocorrem na ontogênese normal.

O fenótipo das fibras musculares não é fixado irreversivelmente. Mesmo que as fibras musculares pós-natais possuam um notável grau de plasticidade. Estas fibras respondem ao exercício submetendo-se à hipertrofia ou tornando-se mais resistentes à fadiga. Elas também se adaptam à inatividade ou à denervação, tornando-se atrofica. Todas essas modificações são acompanhadas por várias alterações na expressão gênica. Muitos outros tipos celulares podem também modificar os seus fenótipos em resposta às alterações no ambiente, mas as alterações moleculares não são sempre tão notáveis como aquelas vistas nas fibras musculares.

Morfogênese do Músculo

Em um nível mais elevado de organização, o desenvolvimento muscular envolve a formação de músculos anatomicamente identificáveis. A forma geral de um músculo é determinada principalmente pela estrutura de seu tecido conjuntivo em vez dos próprios mioblastos. Experimentos têm mostrado que as células miogênicas de somitos são essencialmente substituíveis. As células miogênicas dos somitos que normalmente formam os músculos do tronco podem participar na formação normal dos músculos da perna. Em contraste, as células componentes do tecido conjuntivo muscular parecem estar impressas com o modelo morfogenético.

Músculos do tronco e membros

Experimentos de enxerto de codorna/pinto têm mostrado claramente que os grandes grupos de músculos esqueléticos do tronco e dos membros surgem de precursores miogênicos localizados nos somitos. No tórax e abdome, os músculos intrínsecos do dorso (**músculos epaxiais**) são derivados de células que surgem na aba miotomal dorsal, enquanto os músculos ventrolateral (**músculos hipaxiais**) originam-se de brotos ventrais epitelialemente organizados dos somitos. Os tendões dos músculos epaxiais surgem a partir da camada sindetoma dentro dos somitos ([Quadro 6.1](#)), enquanto os tendões dos músculos dos membros e musculaturas hipaxiais originam-se da placa mesodérmica lateral. Nas regiões do membro, as células miogênicas migram do epitélio do dermomiótomo ventrolateral durante o início do desenvolvimento. Mais células

miogênicas cranianas originando-se em regiões semelhantes dos somitos occipitais migram para a língua e diafragma em desenvolvimento. Nos níveis lombares, os precursores dos músculos abdominais também saem do epitélio ventrolateral dos brotos somíticos.

Especificação inicial da futura musculatura hipaxial dentro do somito epitelial é inicialmente regulada por sinais de dorsalização (possivelmente um membro da família Wnt) e lateralização (BMP-4) provenientes da placa mesodérmica lateral e do ectoderme. Esse processo ativa dois fatores de transcrição iniciais (Seis [*sine oculis*] e *Eya* [olhos ausentes]), que levam à expressão mais intensa de *Pax3* e a expressão de *Lbx1*, um gene homeobox que é expresso exclusivamente nas abas dos dermomiótomos laterais. O *Lbx1* pode impedir a diferenciação prematura da musculatura hipaxial. É altamente provável que a **síndrome do ventre em ameixa** (Fig. 9.38), que é caracterizada pela ausência da musculatura abdominal, seja causada por uma deficiência molecular nessa população de células miogênicas.



FIG. 9.38 Criança com síndrome do ventre em ameixa.

Notar o abdome enrugado na ausência da musculatura abdominal. (De Robert J. Gorlin Collection, Division

Experimentos mais recentes têm mostrado diferentes comportamentos celulares nas áreas de miótomos adjacentes ao membro e regiões que não são membros. Em segmentos torácicos, as células do dermatomo circundam os bordos laterais do miótomo; isto é seguido pelo aumento do número de miotubos formado no miótomo e a penetração do primórdio muscular na parede corporal. Em contraste, nos níveis de brotos dos membros, as células do dermatomo morrem antes de circundar os miotubos iniciais que se formam no miótomo. Estes miotubos não aumentam significativamente em número nem saem dos miótomos para formar os primórdios musculares separados.

Após a sua origem a partir dos somitos, o primórdio do músculo do tronco e abdome tornam-se organizados em grupos bem definidos e camadas (**Fig. 9.39**) (a morfogênese do membro músculos é discutida no **Capítulo 10**). Os resultados de inúmeros experimentos mostraram diferenças importantes nas propriedades celulares entre os precursores celulares dos músculos dos membros e os músculos axiais. Estas diferenças estão resumidas na **Tabela 9.3**.

Tabela 9.3

Diferenças entre Precursores Celulares dos Músculos Axiais e dos Membros

Músculos Axiais	Músculos dos Membros
Localizam-se na metade medial do somito	Localizam-se na metade lateral do somito
Diferenciam-se principalmente <i>in situ</i>	Migram para os brotos dos membros antes de se diferenciarem
Diferenciam-se inicialmente como miócitos mononucleados	Diferenciam-se inicialmente como miócitos multinucleados
Expressam fatores de determinação miogênica (Myf-5, MyoD) no ou antes do início da formação do miótomo	A expressão dos genes de determinação miogênica está atrasada até o início da coalescência das massas musculares
A diferenciação parece ser fortemente influenciada pelo tubo neural e pelo notocorda	Migração e diferenciação pouco influenciadas pelas estruturas axiais

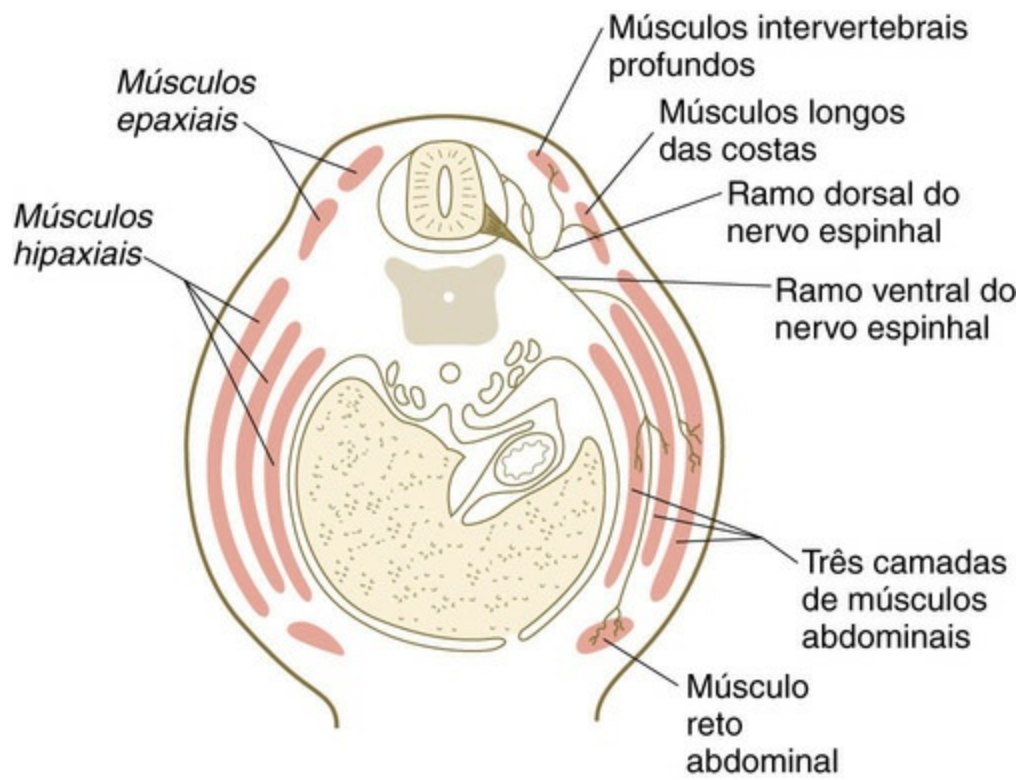


FIG. 9.39 Grupos e camadas de músculos do tronco.

Músculos da cabeça e da região cervical

Os músculos esqueléticos da cabeça e do pescoço são de origem mesodérmica. Nos experimentos de enxerto de codorna/pinto mostraram que o mesoderme paraxial, especificamente os somitômeros, constitui a principal fonte da musculatura craniana. As células que constituem alguns dos músculos extraoculares originam-se da placa pré-cordal do embrião inicial.

A miogênese na cabeça difere significativamente da miogênese do tronco (**Fig. 9.40**). A maioria da musculatura craniana, especialmente a que está relacionada com a mastigação, origina-se do mesoderme paraxial cranial não segmentado, equivalente aos somitos. Outros músculos craniofaciais, especialmente os da mandíbula inferior e do pescoço, originam-se do mesoderme esplâncnico lateral, assim como o músculo cardíaco. No início do período pós-gastrulação, o mesoderme esplâncnico lateral (às vezes chamado de área morfogenética cardiocraniofacial), associado à futura faringe e, provavelmente, respondendo aos mesmos sinais indutores do endoderme faríngeo, dão origem às musculaturas cranianas inferiores e à área cardíaca secundária. Logo no início do processo de determinação, ambos os tipos de músculos estão sob o controle de fatores de transcrição (p. ex., **Isl-1**, **Tbx-1** e **Nkx 2.5**), que são diferentes daqueles que controlam o desenvolvimento inicial da musculatura do tronco. Diferentes tipos de musculatura desenvolvem-se sob diferentes conjuntos de controles primários antes de entrar em vias semelhantes de diferenciação (**Fig. 9.41**).

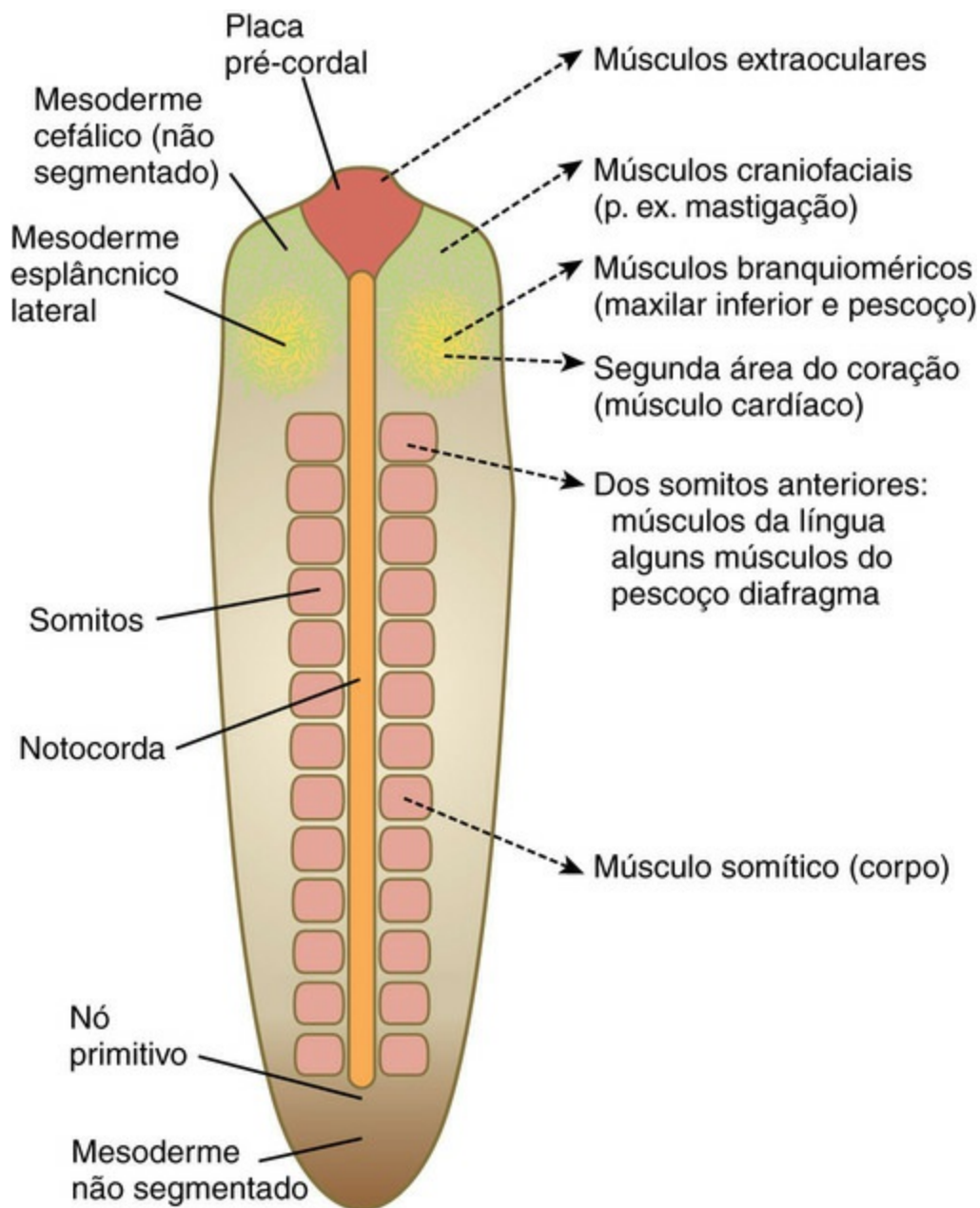


FIG. 9.40 Origens dos vários grupos musculares no corpo.

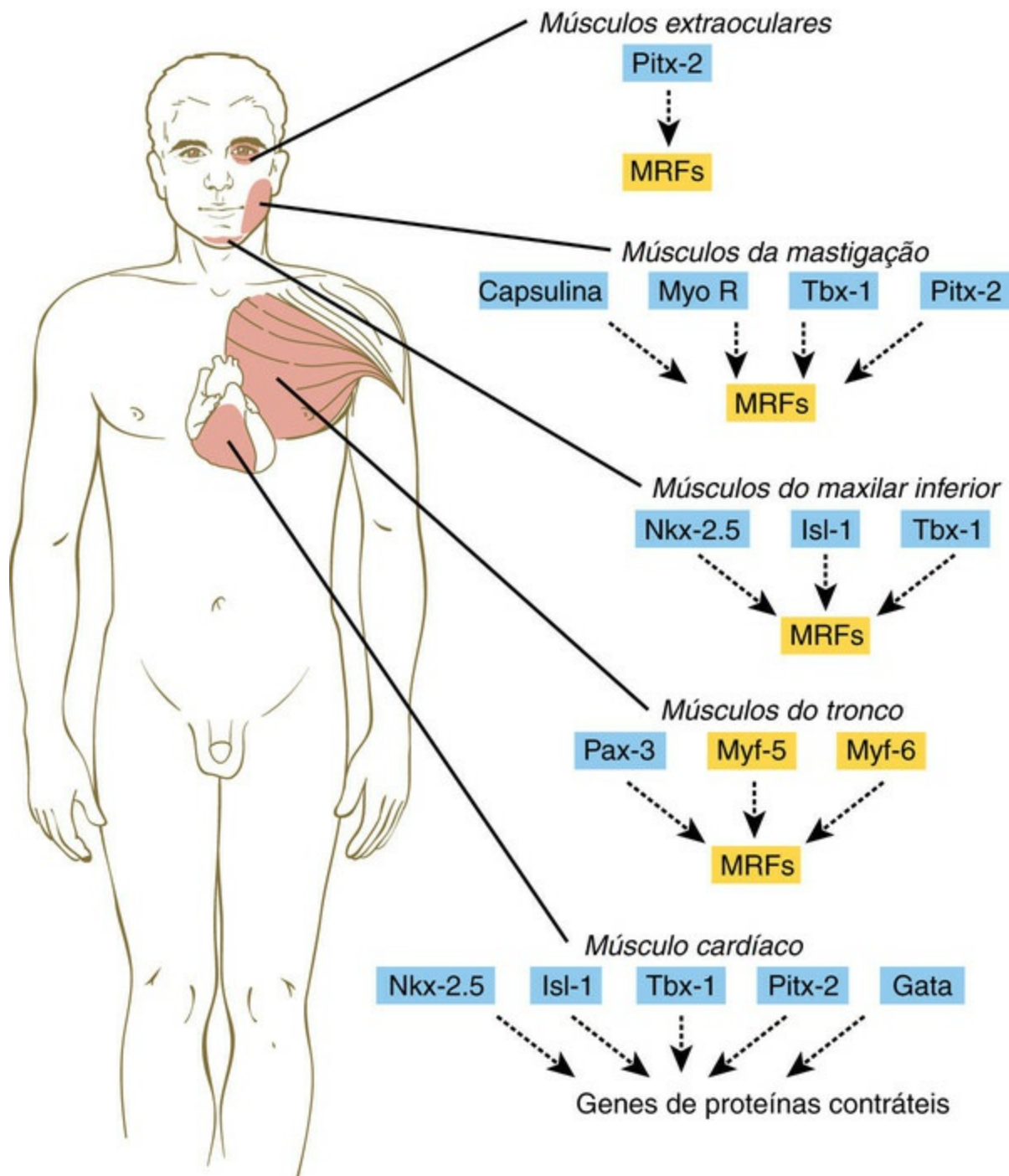


FIG. 9.41 Controles moleculares na determinação e diferenciação de vários grupos de músculos estriados no corpo, com base nos estudos em camundongos. *Fundo azul*, fatores de transcrição; *Fundo amarelo*, fatores miogênicos reguladores (MRFs).

Do mesmo modo que nos músculos do tronco, os músculos da cabeça e do pescoço originam-se pelo movimento das células miogênicas que se afastam do mesoderme paraxial através do mesênquima (ou derivado da crista neural ou mesênquima mesodérmico) no trajeto em direção ao seu destino final. A morfogênese dos músculos na região cefálica é determinada pela informação inerente nos tecidos conjuntivos derivados da crista neural que embainham os músculos. Nas células miogênicas paraxiais não há nenhum nível de especificidade precoce; isto foi verificado enxertando-se somitos ou somitômeros de um nível cefalocaudal para o outro. Nestes casos, as células miogênicas que deixam as estruturas enxertadas formam os músculos normais da região para qual migraram, em vez dos músculos apropriados para o nível de origem dos

somitoss enxertados.

Certos músculos da cabeça, em particular os músculos da língua, derivam de somitos occipitais, da maneira de músculos do tronco e passam por uma extensa migração na cabeça em ampliação. Seu nível de origem mais caudal é evidenciado pela inervação através do **nervo hipoglosso** (nervo craniano XII), que, de acordo com alguns anatomistas comparativos, é uma série de nervos espinhais altamente modificados. Semelhante às células miogênicas do membro, as células precursoras da musculatura da língua expressa *Pax-3*, enquanto elas estão migrando dentro da cabeça. Apesar da sua localização final na cabeça, estes músculos são submetidos aos mesmos tipos de regulação molecular inicial da miogênese como os músculos do tronco.

Anomalias dos Músculos Esqueléticos

As variações e as anomalias dos músculos esqueléticos são comuns. Algumas, como a ausência de porções do músculo grande peitoral, estão associadas às malformações de outras estruturas. A discussão de anomalias de músculos específicos requer um nível de conhecimento anat mico além do necessário neste texto.

A **distrofia muscular**   uma família de doenças genéticas caracterizadas por repetidas degenerações e regenerações de vários grupos musculares durante a vida pós-natal. Na distrofia muscular de Duchenne, que ocorre em meninos, as fibras musculares têm falta de uma proteína associada à membrana chamada **distrofina**. Sua ausência parece tornar as fibras musculares mais suscetíveis a lesões quando são submetidas a uma tensão física.

Músculo Cardíaco

Embora seja um músculo estriado, o músculo cardíaco difere dos músculos esqueléticos em muitos aspectos de seu desenvolvimento embrionário. Derivadas do mesoderme esplâncnico do embrião inicial, as células musculares cardíacas originam-se de células presentes no miocárdio. As diferenças entre a diferenciação dos músculos cardíaco e esquelético aparecem cedo, pois o MyoD e outros reguladores principais comuns da diferenciação do músculo esquelético não são expressos no desenvolvimento inicial do músculo cardíaco. Ambos os precursores dos músculos cardíaco e esquelético expressam o MADS (MCM1, Agamous, Deficiens e fator de resposta do soro) contendo o fator de transcrição MEF-2, que, no músculo esquelético, pelo menos, dimeriza-se com outros fatores de transcrição para regular a formação de algumas das principais proteínas contráteis dos miócitos. As células iniciais do músculo cardíaco e esquelético expressam isoformas de moléculas que são característicos de células maduras de outro tipo. Tanto as células embrionárias do músculo cardíaco e esquelético expressam níveis elevados de α -actina cardíaca, no entanto, após o nascimento, a expressão desta molécula diminui no músculo esquelético, mas continua a ser elevada no músculo cardíaco. Na hipertrofia cardíaca, as células musculares cardíacas maduras começam a expressar grandes quantidades de RNAm para α -actina esquelética.

Mesmo os mioblastos cardíacos iniciais cont m um número relativamente grande de

miofibrilas no citoplasma, e eles são capazes de sofrer contrações acentuadas. No embrião, os miócitos cardíacos mononucleados enfrentam um problema difícil: as células do coração em desenvolvimento devem continuar a se contrair enquanto o coração está aumentando de tamanho. Esta exigência funcional requer que os miócitos cardíacos sofram mitose apesar de seu citoplasma conter muitos feixes de filamentos contráteis (**Fig. 9.42**). As células do corpo perdem frequentemente sua capacidade de dividir quando seu citoplasma contém estruturas características do estado diferenciado. Os miócitos cardíacos lidam com este problema dissolvendo parte de seus filamentos contráteis durante a mitose. Ao contrário do músculo esquelético, os miócitos cardíacos não se fundem, mas permanecem como células individuais, apesar de poderem se tornar binucleadas. Os miócitos cardíacos mantêm contato estrutural e funcional íntimo através dos **discos intercalares**, que unem as células adjacentes, umas às outras.

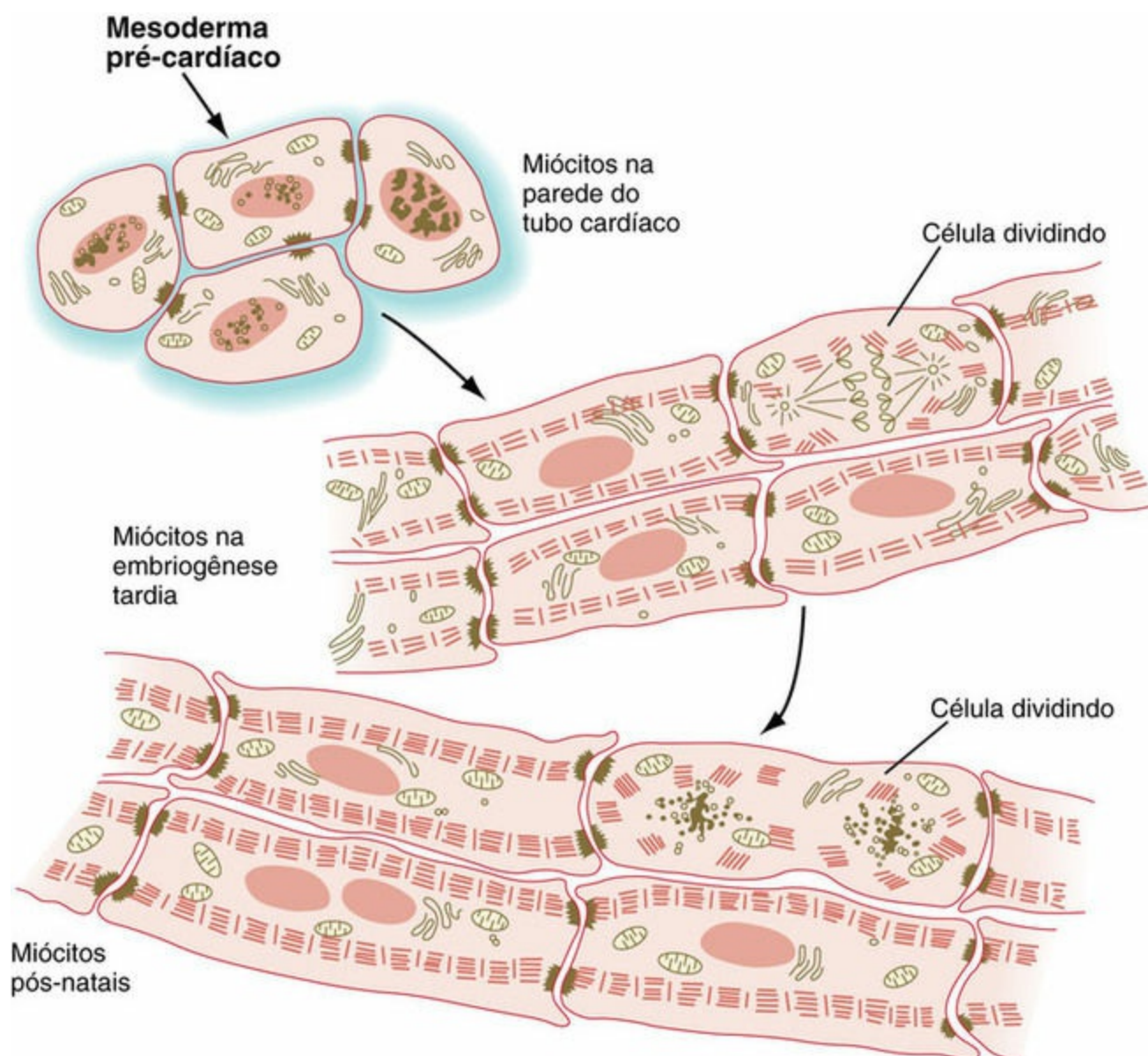


FIG. 9.42 Estágios na histogênese do músculo cardíaco.

Durante a mitose, os filamentos contráteis são dissolvidos parcialmente. (Adaptado de Rumyantsev P: Cardiomyocytes in processes of reproduction, differentiation and regeneration [in Russian], Leningrad, 1982, Nauka.)

Posteriormente no desenvolvimento, a rede de células musculares cardíacas passa por uma via alternativa de diferenciação caracterizada pelo aumento de tamanho, uma redução na concentração de miofibrilas, e um grande aumento na concentração de glicogênio no citoplasma. Estas células formam o **sistema de condução**, partes deste são chamadas de **fibras de Purkinje** (p. 434). As fibras de Purkinje também expressam um perfil de isoformas de proteínas contráteis diferente daquelas dos miócitos atriais ou ventriculares.

Músculo Liso

Como o músculo cardíaco, a maior parte do músculo liso do corpo origina-se do mesoderme esplâncnico. Fazem exceções o músculo ciliar e dos músculos do esfíncter da pupila dos olhos, que são derivados do ectoderme da crista neural, assim como a maioria do músculo liso vascular, que frequentemente resulta do mesoderme local. Muito pouco se sabe sobre a morfologia e os mecanismos subjacentes à diferenciação das células musculares lisas, mas a proteína **miocardina** mostrou-se como um importante regulador da expressão gênica no músculo liso.

Caso Clínico

Um pediatra observa que um novo paciente, um menino de 1 ½ anos de idade, tem um pescoço menor e o cabelo mais ralo que o normal no pescoço. O histórico familiar não mostra evidências de outros parentes afetados de maneira semelhante. O exame de raio X revela que o pescoço do menino contém somente seis vértebras cervicais. O pediatra então pergunta se a mãe se lembra ter bebido ou ter sido exposta a certos compostos durante o início da gravidez.

1. O pediatra suspeita de qual dos seguintes compostos como o possível relacionado com a condição do menino?
 - A Ácido fólico
 - B Ácido retinoico
 - C Cocaína
 - D Talidomida
 - E Álcool
2. O distúrbio, que está por trás desta condição, está presente em qual classe de moléculas?
 - A Genes *Hox*
 - B Genes *Pax*
 - C Fatores regulatórios miogênicos
 - D Fator de crescimento de fibroblasto
 - E Proteínas *Hedgehog*

Resumo

A epiderme começa como uma camada simples de ectoderme, à qual é acrescentada uma camada simples superficial de células peridérmicas. À medida que se acrescentam mais camadas, três tipos de células migram de outras fontes: (1) melanoblastos (células de pigmento) da crista neural, (2) células de Langerhans (células imunes) de precursores da medula óssea, e (3) células de Merkel (mecanorreceptores) da crista neural.

Na epiderme multiestratificada, células não especializadas do estrato basal se diferenciam ao avançar pelas várias camadas em direção à superfície da epiderme. As células produzem quantidades crescentes de queratinas intracelulares e filagrina; esta última está envolvida nas interconexões dos queratinócitos, a forma final diferenciada da célula epidérmica.

No tronco, a derme surge de células mesodérmicas derivadas do dermatomo dos somitos. As interações dermoepidérmicas salientam a formação dos anexos epidérmicos tais como os pelos. Nas glândulas mamárias, as influências hormonais são importantes no desenvolvimento do sistema de dutos após o epitélio ductal ser induzido.

O tecido esquelético origina-se do mesênquima mesodérmico ou da crista neural. Existem duas subdivisões principais do esqueleto: o esqueleto axial do tronco e o esqueleto apendicular dos membros.

A organização fundamental dos componentes cefálicos da coluna vertebral está intimamente associada à expressão dos genes contendo homeobox. Sobreposição a isto a indução de alguns componentes do esqueleto axial por estruturas ectodérmicas subjacentes (geralmente neurais). As vértebras individuais são estruturas compostas que consistem de componentes derivados de dois somitos adjacentes.

O crânio tem duas subdivisões: o neurocrânio, que envolve o cérebro; e o viscerocrânio, que circunda a cavidade oral. A base do neurocrânio (condrocrânio) é representada inicialmente por vários conjuntos de pares de cartilagem. Mais tarde, isto se transforma em osso. A maioria dos ossos ao redor do cérebro é formada por osso de origem intramembranácea, que se diferencia diretamente do mesênquima. O viscerocrânio também deriva de componentes cartilagíneos e membranáceos.

As fibras musculares esqueléticas sofrem uma sequência de diferenciação a partir de mioblastos mononucleares. Primeiro, elas se fundem para formar os miotubos multinucleados, e desta maneira eles amadurecem em fibras musculares esqueléticas. As células mononucleadas de reserva (células satélites) podem proliferar e fundir-se para o crescimento ou em resposta a tensão mecânica das fibras musculares.

O Pax-3 e myf-5 (um membro da família de fatores de transcrição MyoD) estimulam as células progenitoras miogênicas do tronco para formar os mioblastos. Outros fatores reguladores podem ativar (p. ex., E12) ou inibir (p. ex., Id) as atividades dos fatores regulatórios musculares. As células miogênicas iniciais são mantidas no ciclo celular por fatores de crescimento tais como o FGF e o fator de crescimento transformante- β .

Os mioblastos são caracterizados pela expressão de MyoD, e fatores de crescimento, tais como o fator de crescimento semelhante à insulina, promovem sua fusão e diferenciação em miotubos, que expressam miogenina.

As primeiras fibras musculares multinucleadas a se formarem são os miotubos primários. Os miotubos secundários se formam ao redor deles. A inervação através das fibras nervosas motoras é necessária para diferenciação completa das fibras musculares. Durante o processo de diferenciação, os vários conjuntos de isoformas e subunidades da miosina e de outras proteínas contráteis aparecem em sequência nas fibras musculares.

Os músculos esqueléticos dos membros e tronco derivam de precursores celulares dos somitos. A musculatura cranial surge dos somitômeros. Os músculos ventrais e dorsais do tronco provêm de precursores localizados em diferentes regiões dos somitos. A musculatura do membro também surge de células nas regiões ventrolaterais dos somitos. Estas células migram nos brotos dos membros e, enquanto migram, expressam *Pax-3*.

O músculo cardíaco origina-se do mesoderme esplâncnico. Os miócitos cardíacos diferem-se das células musculares esqueléticas na medida em que podem se dividir mitoticamente após estarem altamente diferenciados, contendo filamentos contráteis.

Questões de Revisão

1. Sobre quais tipos de condições as células-satélites do músculo são ativadas?
A Crescimento normal da fibra muscular
B Regeneração da fibra muscular
C Hipertrofia da fibra muscular
D Todas as alternativas anteriores
E Nenhuma das alternativas anteriores
2. Qual é o componente celular da epiderme que é periférico ao sistema imune e funciona apresentando antígenos a outras células do sistema imune?
A Células de Merkel
B Queratinócitos
C Células basais
D Melanócitos
E Células de Langerhans
3. Que estrutura tem sua origem no mesoderme?
A Haste do pelo
B Duto lactífero
C Glândula sebácea
D Músculo eretor do pelo
E Nenhuma das anteriores
4. A craniossinostose é causada por um desenvolvimento anormal do(a):
A Forame magno
B Suturas cranianas
C Base do crânio
D Maxilar
E Nenhuma das anteriores
5. Que fator regulador miogênico é expresso no final do desenvolvimento de uma fibra muscular?
A Miogenina
B MyoD

C MRF-4

D myf-5

E Pax-3

6. Na ejeção do leite durante a amamentação, as células mioepiteliais se contraem em resposta a:

A Progesterona

B Oxitocina

C Estrógenos

D Lactoalbumina

E Caseína

7. Que componente do desenvolvimento da pele determina a natureza dos pelos formados ou a epiderme espessada no feto?

8. Um paciente do sexo masculino tem duas manchas acastanhadas simétricas bilateralmente com aproximadamente 8 mm de diâmetro, localizadas na pele cerca de 7,6 centímetros abaixo de cada mamilo. Qual é a explicação para elas?

9. Por que o osso craniano normalmente não é encontrado na área onde parte do cérebro está ausente?

10. Como determinaram que a musculatura do membro origina-se dos somitos?

Referências

Pele

- Awgulewitsch, A. *Hox* in hair growth and development. *Naturwissenschaften*. 2003; 90:193–211.
- Babler, W. J. Embryologic development of epidermal ridges and their configurations. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1991; 27:95–112.
- Blanpain, C., Fuchs, E. Epidermal stem cells of the skin. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2006; 22:339–373.
- Botchkarev, V. A., Sharov, A. A. BMP signaling in the control of skin development and hair follicle growth. *Differentiation*. 2004; 72:512–526.
- Cowin, P., Wysolmerski, J. Molecular mechanisms guiding embryonic mammary gland development. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*. 2010; 2:1–14.
- Cummins, H. The topographic history of the volar pads (walking pads; Tastballen) in the human embryo. *Carnegie Contr Embryol*. 1929; 113:103–126.
- Duernberger, H., Kratochwil, K. Specificity of time interaction and origin of mesenchymal cells in the androgen response of the embryonic mammary gland. *Cell*. 1980; 19:465–471.
- Duverger, O., Morasso, M. I. Epidermal patterning and induction of different hair types during mouse embryonic development. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2009; 87:263–272.
- Halata, Z., Grim, M., Christ, B. Origin of spinal cord meninges, sheaths of peripheral nerves, and cutaneous receptors, including Merkel cells. *Anat Embryol*. 1990; 182:529–537.
- Hens, J. R., et al. BMP4 and PTHrP interact to stimulate ductal outgrowth during embryonic mammary development and to inhibit hair follicle induction. *Development*. 2007; 134:1221–1230.
- Holbrook, K. A. Structure and function of the developing human skin. In: Goldsmith L.A., ed. *Physiology, biochemistry, and molecular biology of the skin*. ed 2. New York: Oxford University Press; 1991:63–110.
- Imagawa, W., et al. Control of mammary gland development. In: Knobil E., Neill J.D., eds. *The physiology of reproduction*. ed 2. New York: Raven; 1994:1033–1063.
- Kimura, S. Embryologic development of flexion creases. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1991; 27:113–129.
- Koster, M. I., Roop, D. R. Genetic pathways required for epidermal morphogenesis. *Eur J Cell Biol*. 2004; 83:625–629.
- Mack, J. A., Anand, S., Maytin, E. V. Proliferation and cornification during development of the mammalian epidermis. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2006; 75:314–329.
- Merlob, P. Congenital malformations and developmental changes of the breast: a neonatological view. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003; 16:471–485.
- Ohtola, J., et al. β -catenin has sequential roles in the survival and specification of ventral dermis. *Development*. 2008;

135:2321–2329.

Olivera-Martinez, I., et al. Dorsal dermis development depends upon a signal from the dorsal neural tube, which can be substituted by Wnt-1. *Mech Dev.* 2001; 100:233–244.

Oro, A. E., Scott, M. P. Splitting hairs: dissecting roles of signaling systems in epidermal development. *Cell.* 1998; 95:575–578.

Pispa, J., Thesleff, I. Mechanisms of ectodermal organogenesis. *Dev Biol.* 2003; 262:195–205.

Robinson, G. W., Karpf, A. B.C., Kratochwil, K. Regulation of mammary gland development by tissue interaction. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 1999; 4:9–19.

Saxod, R. Ontogeny of the cutaneous sensory organs. *Microsc Res Tech.* 1996; 34:313–333.

Schmidt-Ullrich, R., Paus, R. Molecular principles of hair follicle induction and morphogenesis. *Bioessays.* 2005; 27:247–261.

Sengel, P. *Morphogenesis of skin.* Cambridge: Cambridge University Press; 1976.

Shimomura, Y., Christiano, A. M. Biology and genetics of hair. *Annu Rev Genom Human Genet.* 2010; 11:109–132.

Sternlicht, M. D., et al. Hormonal and local control of mammary branching morphogenesis. *Differentiation.* 2006; 74:365–381.

Strobl, H., et al. Epidermal Langerhans cell development and differentiation. *Immunobiology.* 1998; 198:588–605.

Szedler, V., et al. Neural crest origin of mammalian Merkel cells. *Dev Biol.* 2003; 253:258–263.

Veltmaat, J. M., et al. Mouse embryonic mammosgenesis as a model for the molecular regulation of pattern formation. *Differentiation.* 2003; 71:1–17.

Watson, C. J., Khaled, W. T. Mammary development in the embryo and adult: a journey of morphogenesis and commitment. *Development.* 2008; 135:995–1003.

Yi, R., Fuchs, E. MicroRNA-mediated control in the skin. *Cell Death Differ.* 2010; 17:229–235.

Esqueleto

Abzhanov, A., et al. Regulation of skeletogenic differentiation in cranial dermal bone. *Development.* 2007; 134:3133–3144.

Bosma J.F., ed. Symposium on development of the basicranium, *DHEW Pub. No. (NIH) 76-989.* Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1976.

Cohen, M. M. Merging the old skeletal biology with the new, I and II. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 2000; 20:84–106.

Eames, B. F., de la Fuente, L., Helms, J. A. Molecular ontogeny of the skeleton. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2003; 69:93–101.

Hall, B. K. *Bones and cartilage, developmental and evolutionary skeletal biology.* San Diego: Elsevier Academic Press; 2005.

Hall, B. K. Development of the clavicles in birds and mammals. *J Exp Zool.* 2001; 289:153–161.

- Hanken, J., Hall, B.K., eds. The skull, Development; 1. University of Chicago Press, Chicago, 1993.
- Hatch, N. E. FGF signaling in craniofacial biological control and pathological craniofacial development. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2010; 20:295–311.
- Hehr, U., Muenke, M. Craniosynostosis syndromes: from genes to premature fusion of skull bones. *Mol Genet Metab.* 1999; 68:139–151.
- Helms, J. A., Schneider, R. A. Cranial skeletal biology. *Nature.* 2003; 423:326–331.
- Iimura, T., Denans, N., Pourquié, O. Establishment of Hox vertebral identities in the embryonic spine precursors. *Curr Top Dev Biol.* 2009; 88:201–234.
- Karsenty, G., Kronenberg, H. M., Settembre, C. Genetic control of bone formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009; 25:629–648.
- Kessel, M. Respecification of vertebral identities by retinoic acid. *Development.* 1992; 115:487–501.
- Kessel, M., Balling, R., Gruss, P. Variations of cervical vertebrae after expression of a Hox-1.1 transgene in mice. *Cell.* 1990; 61:301–308.
- Kjaer, I., Keeling, J. W., Hansen, B. F. *The human prenatal cranium.* Copenhagen: Munksgaard; 1999.
- Kornak, U., Mundlos, S. Genetic disorders of the skeleton: a developmental approach. *Am J Hum Genet.* 2003; 73:447–474.
- Lefebvre, V., Bhattaram, P. Vertebrate skeletogenesis. *Curr Top Dev Biol.* 2010; 90:291–317.
- Lefebvre, V., Smits, P. Transcriptional control of chondrocyte fate and differentiation. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2005; 75:200–212.
- Mallo, M., Vinagre, T., Carapuço, M. The road to the vertebral formula. *Int J Dev Biol.* 2009; 53:1469–1481.
- Mallo, M., Wellik, D. M., Deschamps, J. Hox genes and regional patterning of the vertebrate body plan. *Dev Biol.* 2010; 344:7–15.
- McBratney-Owen, B., et al. Development and tissue origins of the mammalian cranial base. *Dev Biol.* 2008; 322:121–132.
- Morriss-Kay, G. M., Wilkie, A. O.M. Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies. *J Anat.* 2005; 207:637–653.
- Ridgeway, E. B., Weiner, H. L. Skull deformities. *Pediatr Clin North Am.* 2004; 51:359–387.
- Risbud, M. V., Schaer, T. P., Shapiro, I. M. Toward an understanding of the role of notochordal cells in the adult intervertebral disc: from discord to accord. *Dev Dyn.* 2010; 239:2141–2148.
- Schierhorn, H. Ueber die Persistenz der embryonalen Schwanzknospe beim Menschen. *Anat Anz.* 1970; 127:307–337.
- Sensenig, E. C. The early development of the human vertebral column. *Carnegie Contr Embryol.* 1949; 33:21–42.
- Shum, L., et al. Morphogenesis and dysmorphogenesis of the appendicular skeleton. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2003; 69:102–122.

Theiler, K. Vertebral malformations. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 1988; 112:1–99.

Turnpenny, P. D., et al. Abnormal vertebral segmentation and the notch signaling pathway in man. *Dev Dyn.* 2007; 236:1456–1474.

Verbout, A. J. The development of the vertebral column. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 1985; 90:1–122.

Wellik, D. M. *Hox* genes and vertebrate axial pattern. *Curr Top Dev Biol.* 2009; 88:257–278.

Young, T., Deschamps, J. *Hox*, *Cdx*, and anteroposterior patterning in the mouse embryo. *Curr Top Dev Biol.* 2009; 88:235–255.

Músculo

Biressi, S., Molinaro, M., Cossu, G. Cellular heterogeneity during vertebrate skeletal muscle development. *Dev Biol.* 2007; 308:281–293.

Buckingham, M., Monterras, D. Skeletal muscle stem cells. *Curr Opin Genet Dev.* 2008; 18:330–336.

Currie, P. D., Ingham, P. W. The generation and interpretation of positional information within the vertebrate myotome. *Mech Dev.* 1998; 73:3–21.

Dietrich, S. Regulation of hypaxial muscle development. *Cell Tissue Res.* 1999; 296:175–182.

Dominique, J.-E., Gérard, C. Myostatin regulation of muscle development: molecular basis, natural mutations, physiopathological aspects. *Exp Cell Res.* 2006; 312:2401–2414.

Francis-West, P. H., Antoni, L., Anakwe, K. Regulation of myogenic differentiation in the developing limb bud. *J Anat.* 2003; 202:69–81.

Grifone, R., et al. Eya1 and Eya2 proteins are required for hypaxial somitic myogenesis in the mouse embryo. *Dev Biol.* 2007; 302:6002–6016.

Gros, J., et al. A common somitic origin for embryonic muscle progenitors and satellite cells. *Nature.* 2005; 435:954–958.

Hughes, S. M., Salinas, P. C. Control of muscle fibre and motoneuron diversification. *Curr Opin Neurobiol.* 1999; 9:54–64.

Kelly, R. G. Core issues in craniofacial myogenesis. *Exp Cell Res.* 2010; 316:3034–3041.

Murphy, M., Kardon, G. Origin of vertebrate limb muscle: the role of progenitor and myoblast populations. *Curr Top Dev Biol.* 2011; 96:1–32.

Noden, D. M. The embryonic origins of avian cephalic and cervical muscles and associated connective tissues. *Am J Anat.* 1983; 168:257–276.

Rumyantsev, P. P. *Cardiomyocytes in processes of reproduction, differentiation and regeneration [in Russian]*. Leningrad: Nauka; 1982.

Sabourin, L. A., Rudnicki, M. A. The molecular regulation of myogenesis. *Clin Genet.* 2000; 57:16–25.

Sambasivan, R., Kuratani, S., Tajbakhsh, S. An eye on the head: the development and evolution of craniofacial muscles. *Development.* 2011; 138:2401–2415.

Sanes, J. R., Donoghue, M. J., Merlie, J. P. Positional differences among adult skeletal muscle fibers. In: Kelly A.M., Blau H.M., eds. *Neuromuscular development and disease*. New York: Raven; 1992:195–209.

Schienda, J., et al. Somitic origin of limb muscle satellite and side population cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103:945–950.

Spiller, M. P., et al. The myostatin gene is a downstream target gene of basic helix-loop-helix transcription factor MyoD. *Mol Cell Biol*. 2002; 22:7066–7082.

Tzahor, E. Heart and craniofacial muscle development: a new developmental theme of distinct myogenic fields. *Dev Biol*. 2009; 327:273–279.

Wigmore, P. M., Dunglison, G. F. The generation of fiber diversity during myogenesis. *Int J Dev Biol*. 1998; 42:117–125.

=====

*Muitos tipos de tecidos contêm uma população de células-tronco que apresenta elevada capacidade proliferativa. Algumas das células-filhas permanecem como células-tronco, mas as outras células-filhas tornam-se aquilo que na epiderme são chamadas de células transito-amplificadoras. Estas células, localizadas na camada basal e, em alguma extensão, no estrato espinhoso, são capazes de mais algumas divisões mitóticas antes do término permanente do ciclo celular. As células pós-mitóticas são frequentemente chamadas de células comprometidas. Na epiderme, estas são as células que sofrem queratinização.

Desenvolvimento dos Membros

Membros são estruturas notáveis que são projetadas quase que exclusivamente para as funções mecânicas: movimento e força. Estas funções são alcançadas através do desenvolvimento coordenado de vários componentes do tecido. Nenhum único tecido no membro toma forma sem referência a outros, aos quais está associado. O membro, como um todo, desenvolve-se de acordo com um plano geral que se revela sequencialmente a cada estágio sucessivo na sua formação. Muitos dos fatores que controlam o desenvolvimento dos membros não podem ser vistos somente pelo exame morfológico, mas devem ser mostrados por meios experimentais ou pela localização de moléculas. Apesar dos grandes progressos na compreensão da base molecular das interações que controlam o desenvolvimento dos membros, muitas questões fundamentais continuam a ser mal compreendidas. As anomalias dos membros são comuns e altamente visíveis. Muitas destas anomalias são agora conhecidas por serem reflexos de distúrbios nas interações celulares ou moleculares específicas, que são fundamentais para o desenvolvimento dos membros. Isto será discutido em [Correlação Clínica 10.1](#) no final do capítulo.

Início do Desenvolvimento dos Membros

A formação dos membros começa relativamente tarde no desenvolvimento embrionário (no final da quarta semana, nos seres humanos) com a ativação de um grupo de células mesenquimais na placa de mesoderme lateral somática (**Fig. 10.1**). O estímulo inicial para o desenvolvimento dos membros não é completamente compreendido. Evidências experimentais sugerem que os sinais a partir do mesoderme paraxial (provavelmente com base no código *Hox* e posteriormente, dependente da sinalização do ácido retinoico) iniciam uma expressão específica de nível de dois fatores de transcrição T-box na placa mesodérmica lateral. **Tbx5** na área do futuro membro anterior e **Tbx4** (juntamente com **Pitx-1**), na área do futuro membro posterior estimulam a expressão e secreção do **fator de crescimento do fibroblasto-10 (FGF-10)** pelas células mesodérmicas locais (**Fig. 10.2**). O FGF-10 estimula o ectoderme sobrejacente para produzir o **FGF-8**. Logo, um circuito de retroalimentação envolvendo o FGF-10 e o FGF-8 é estabelecido, e é iniciado o desenvolvimento dos membros.

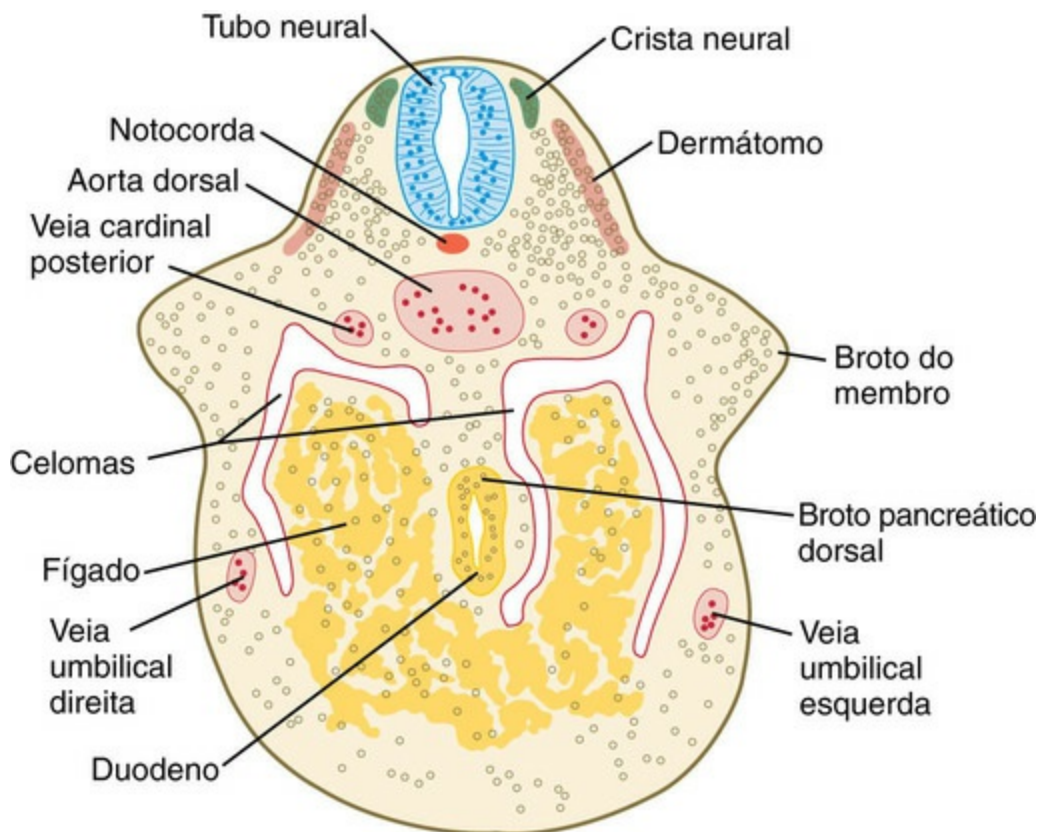


FIG. 10.1 Secção transversal através do tronco em um estágio inicial do desenvolvimento dos brotos dos membros, mostrando sua localização em relação à dos somitos (dermátomo) e às outras estruturas importantes. O broto do membro é uma saliência da parede do corpo (mesoderma da placa lateral).

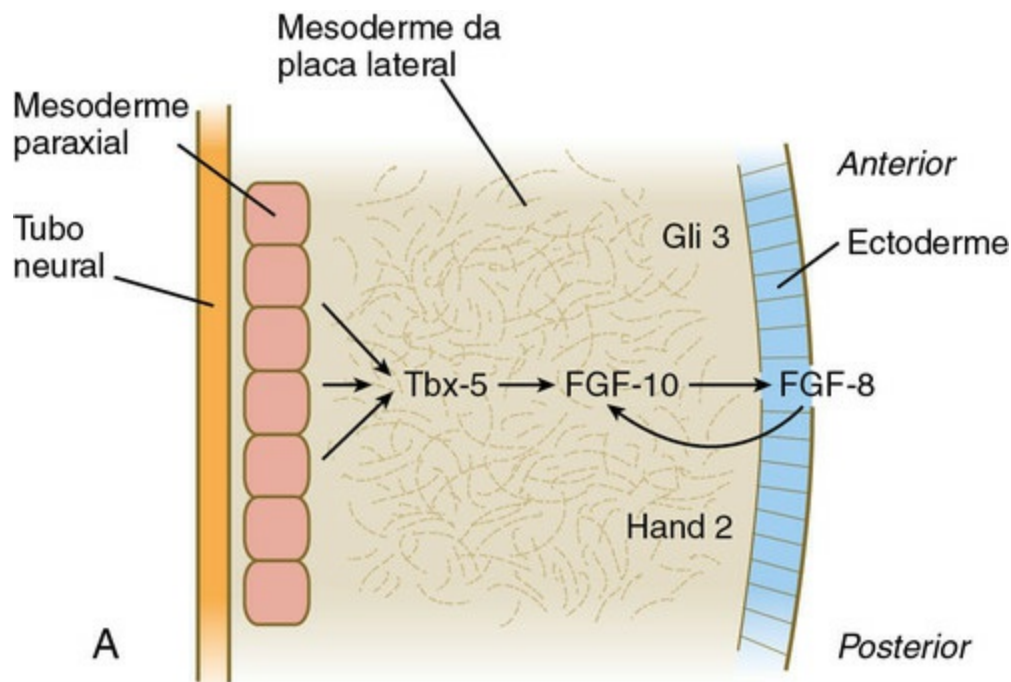


FIG. 10.2 **A**, Interações moleculares envolvidas na iniciação do desenvolvimento dos membros. FGF, fator de crescimento dos fibroblastos. **B**, Ausência de formação dos membros anteriores após eliminação do *Tbx-5* nos membros. (**B**, De Minguillon C, Del Buono J, Logan MP: Dev Cell 8:75-84, 2005).

Os fatores de transcrição Tbx parecem ser os locais iniciais das forças que conduzem o desenvolvimento dos membros. Caso a expressão do Tbx5 em camundongos seja impedida, os membros anteriores não conseguem se desenvolver (Fig. 10.2B). Da mesma forma, em camundongos nocauteados para FGF-10, os membros (e os pulmões) não se formam. Inversamente, se um grânulo embebido com FGF-10 for implantado na futura região do flanco de um embrião de galinha, um membro supranumerário se desenvolve no local. Uma vez que a interação entre ectoderme e mesoderme começa, o primórdio do membro contém informações suficientes para se desenvolver, formando um membro, mesmo se for isolado do corpo (um sistema denominado de **sistema de autodiferenciação**).

O principal papel do mesoderme inicial dos membros foi demonstrado há muito tempo por experiências de transplantes utilizando embriões de anfíbios. Se o mesoderme inicial dos membros for removido, o membro não se forma. Entretanto, se o mesmo mesoderme for transplantado para o flanco de um embrião, forma-se neste local um membro supranumerário. Ao contrário, quando o ectoderme sobrejacente ao mesoderme normal de um membro é removido, novo ectoderme recobre o defeito e forma-se um membro. Se o ectoderme original que se removeu for enxertado no flanco, não há formação de um membro. Estas experiências demonstram que no desenvolvimento *inicial* dos membros, o mesoderme é o portador primário do plano geral de formação e que o ectoderme só secundariamente é cooptado para o sistema.

Em casos raros, indivíduos nascem sem um ou, às vezes, sem todos os membros (**amelia**) ([Fig. 10.3](#)). Em alguns casos, esta situação pode refletir um distúrbio na produção de fatores de transcrição ou moléculas de sinalização que iniciam o desenvolvimento de um membro ou os receptores para estas moléculas.

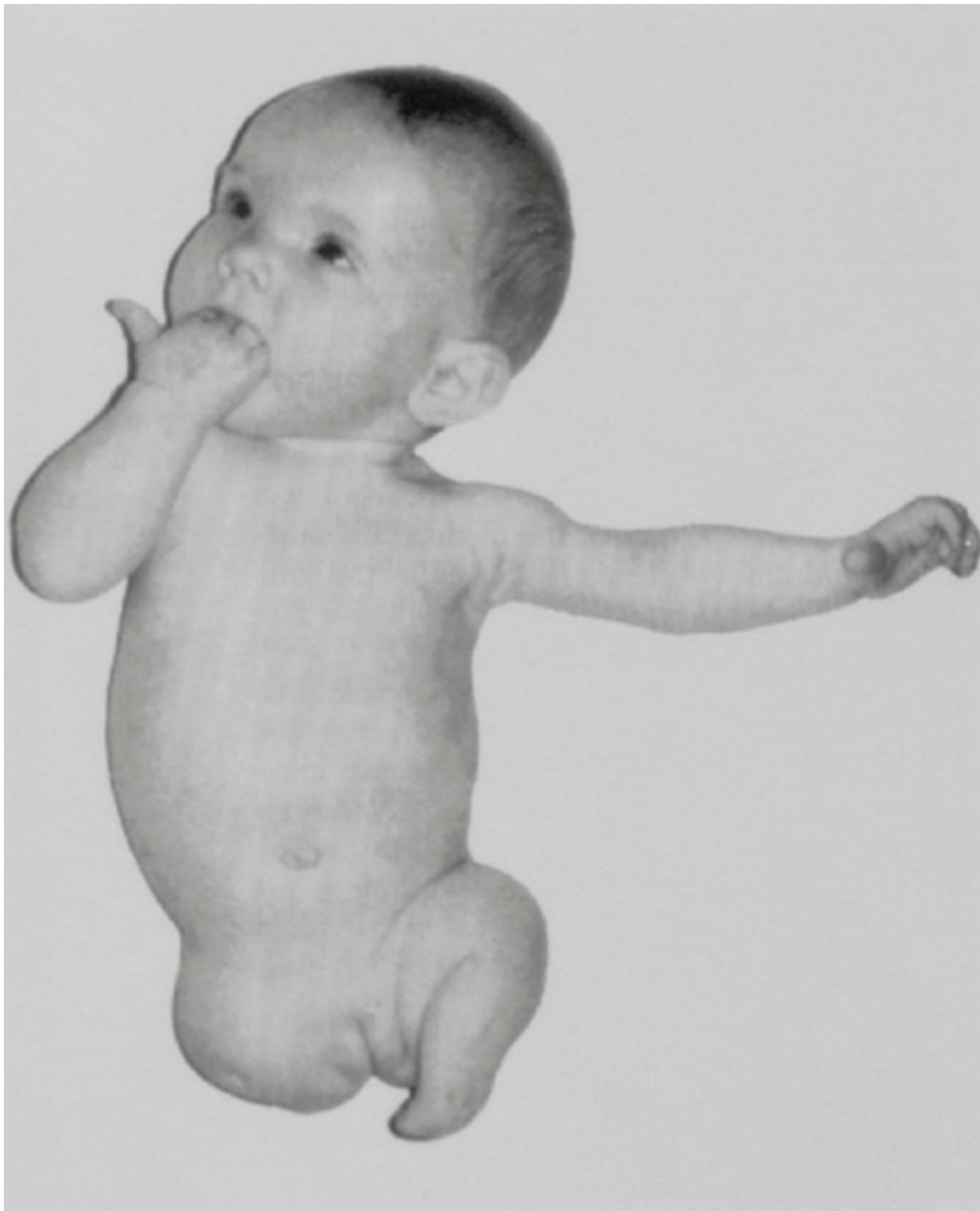


FIG. 10.3 Amelia da perna direita em uma criança.

Apesar da ausência de um pé, a perna esquerda contém um segmento superior e parte inferior da perna. (De Connor JM, Ferguson-Smith MA: Essential medical genetics, ed 3, Oxford, 1991, Blackwell Scientific).

Propriedades Reguladoras e Determinação Axial

O primórdio inicial de um membro é um sistema altamente regulado, com propriedades semelhantes àsquelas descritas para o embrião em segmentação (p. 45). Estas propriedades podem ser resumidas com os seguintes experimentos (Fig. 10.4):

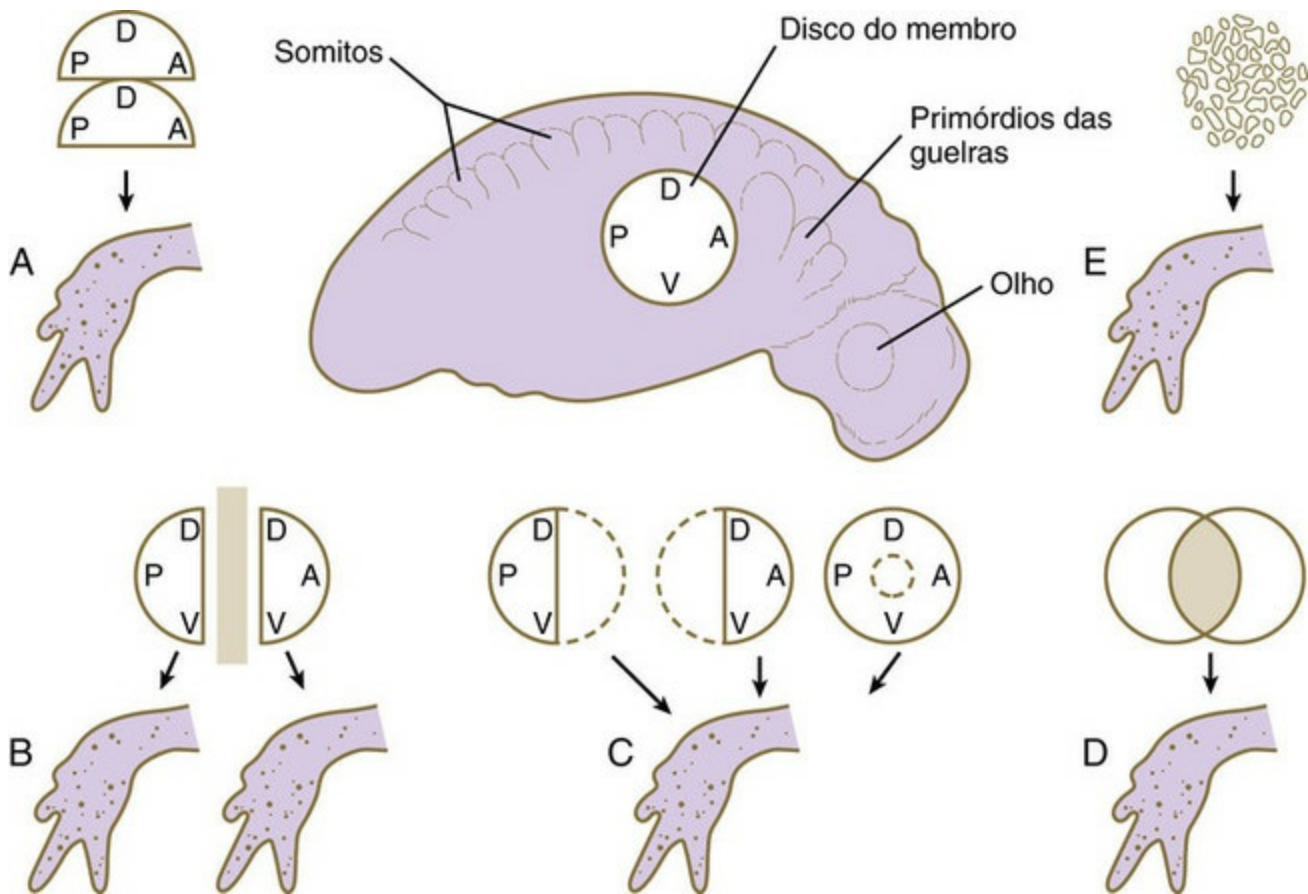


FIG. 10.4 Experiências demonstrando propriedades reguladoras dos discos de membros em embriões de anfíbios.

A, A combinação de duas metades idênticas de discos de membros resulta em um único membro.

B, A separação de duas metades de um disco de membro por uma barreira resulta em que cada metade forme um membro normal com a mesma polaridade. **C**, Depois de vários tipos de remoção de tecidos, o tecido remanescente do membro se regula para formar um membro normal. **D**, A

combinação de dois discos resulta na formação de um único membro normal. **E**, O rompimento mecânico de um disco de membro é seguido pela reorganização dos pedaços e pela formação de um membro normal. A, anterior; D, dorsal; P, posterior; V, ventral. (Dados de Harrison RG: J Exp Zool 32:1-

136, 1921; and Swett FH: Q Rev Biol 12: 322-339, 1937).

1. Quando uma parte do primórdio de um membro é removida, o remanescente se reorganiza para formar um membro completo.
2. Quando um primórdio de um membro é dividido em duas metades, e estas forem impedidas de se fundirem, cada metade dá origem a um membro completo (o fenômeno da gemelidade).
3. Quando duas metades equivalentes do primórdio de um membro são justapostas, um membro completo se forma.

4. Quando dois discos equivalentes de membros são sobrepostos, eles se reorganizam para formar um único membro (ver seção sobre embriões de quatro pais [p. 45]).
5. Em algumas espécies, o mesoderme do membro desagregado pode se reorganizar e formar um membro completo.

A organização dos membros está geralmente relacionada com o Sistema de Coordenadas Cartesiano. O eixo anteroposterior¹ vai do primeiro dedo (anterior) até o quinto (posterior). A parte de trás das mãos ou dos pés é dorsal, e as palmas ou solas são ventrais. O eixo proximodistal se estende da base do membro para a ponta dos dedos.

As experiências envolvendo o transplante e a rotação dos primórdios dos membros em vertebrados inferiores mostraram que estes eixos são fixos em uma ordem sequencial: anteroposterior para dorsoventral para proximodistal. A fixação inicial do eixo anteroposterior pode resultar da expressão dos fatores de transcrição **Gli-3** na porção anterior e **Hand-2** na porção posterior do campo do membro inicial (Fig. 10.2A). Estas duas moléculas apresentam ações mutuamente opostas entre si. Antes de todos os três eixos serem especificados, o primórdio de um membro esquerdo pode ser convertido em um membro direito normal simplesmente pela rotação em relação aos eixos normais do corpo. Estes eixos são importantes como pontos de referência em muitos aspectos da morfogênese dos membros. As evidências indicam uma sequência semelhante de especificações axiais em alguns outros primórdios, tais como aqueles da retina e da orelha interna.

Crescimento do Broto do Membro

Pouco tempo após seu estabelecimento inicial, o primórdio do membro começa a sobressair da parede do corpo (no final do primeiro mês para as extremidades superiores, nos seres humanos [Fig. 10.5]). Nesta fase, o broto do membro consiste em uma massa de células mesodérmicas de aspectos semelhantes, cobertas por uma camada de ectoderme. Apesar de sua estrutura aparentemente simples, o broto do membro contém informações intrínsecas suficientes para orientar o seu desenvolvimento, pois se um broto de membro de mamífero for transplantado para outra região do corpo ou for cultivado *in vitro*, forma-se um membro reconhecível.



FIG. 10.5 Micrografia eletrônica de varredura de um embrião humano com 4 semanas (5 mm), com 34 pares de somitos. Em direção ao canto *inferior esquerdo*, o broto do braço esquerdo se projeta a partir do corpo. (De Jirásek JE: Atlas of human prenatal morphogenesis, Amsterdam, 1983, Martinus Nijhoff).

Uma característica específica é a presença de uma crista do ectoderme espessado (**crista ectodérmica apical [AER]**), localizada ao longo do plano anteroposterior do ápice do broto do membro (Fig. 10.6). Durante muito do tempo em que a AER está presente, as porções formadoras das mãos e dos pés do broto do membro em desenvolvimento são em forma de remo, com a crista apical situada ao longo da borda do remo (Fig. 10.7).

Experimentos mostraram que a AER interage com o mesoderme do broto do membro subjacente para promover o crescimento do membro em desenvolvimento. Outros aspectos do desenvolvimento dos membros, tais como a morfogênese (o desenvolvimento da forma), são orientados pelas informações contidas no mesoderme.

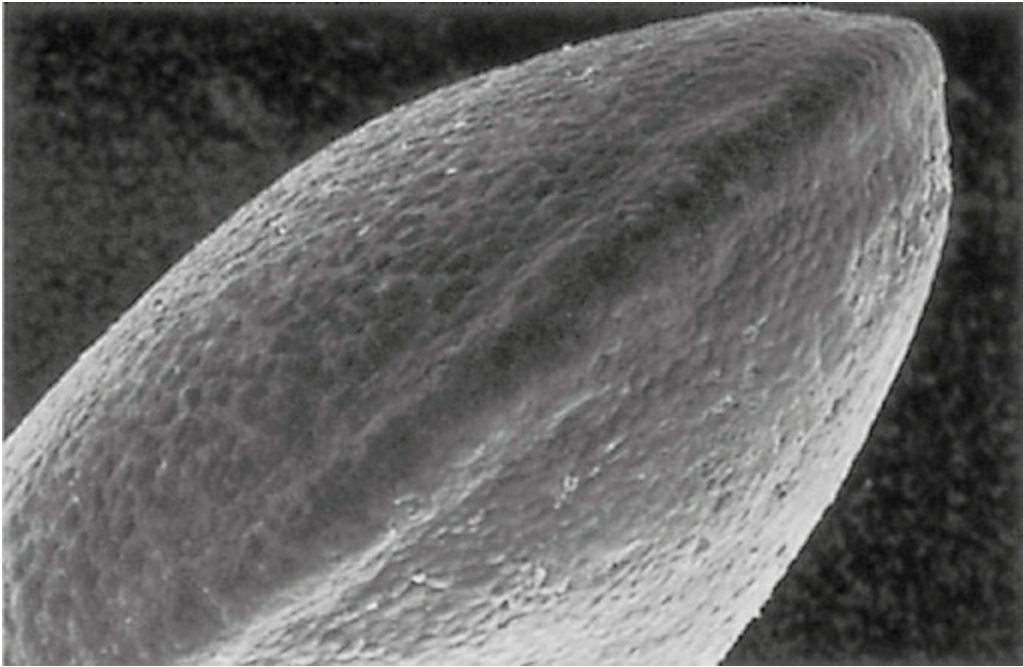


FIG. 10.6 Micrografia eletrônica de varredura do broto de membro achatado de um embrião humano que mostra a saliente crista ectodérmica apical cruzando a borda apical. (De Kelley RO, Fallon JF: Dev Biol 51:241-256, 1976).

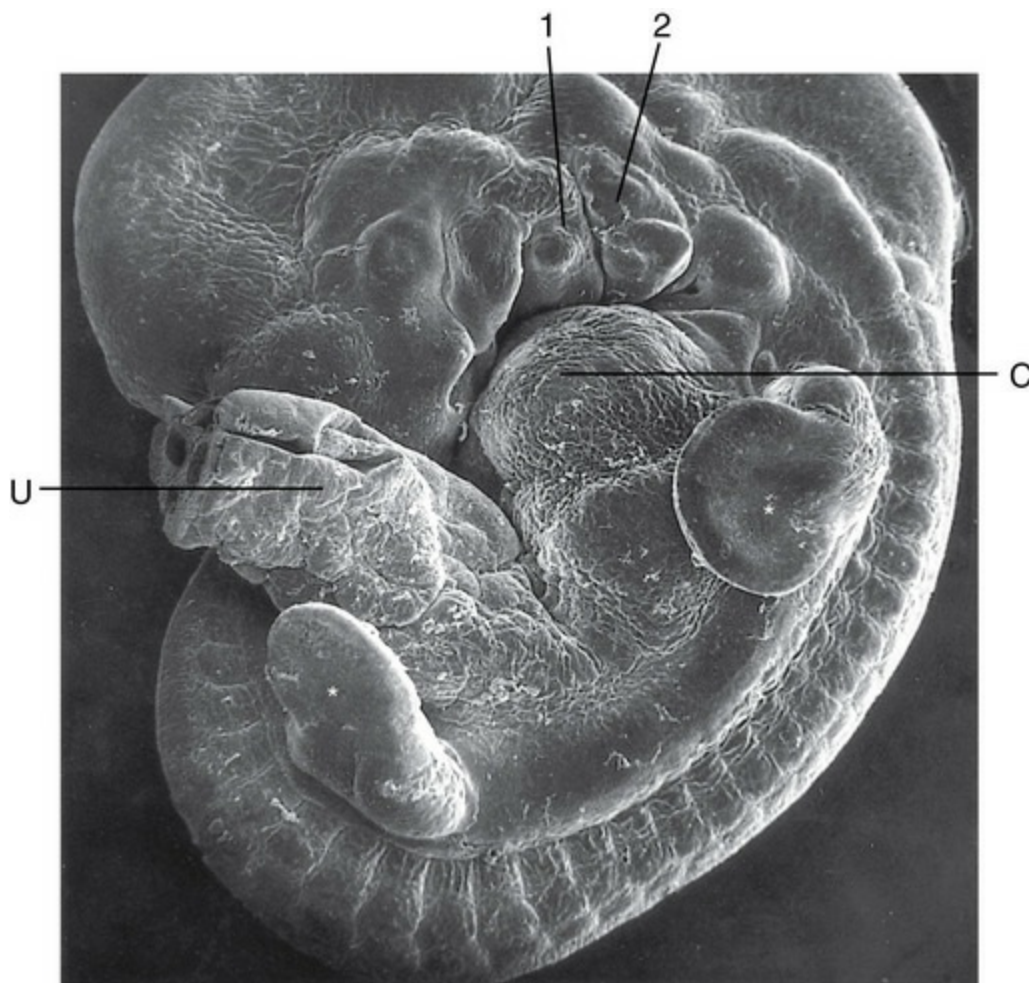


FIG. 10.7 Micrografia eletrônica de varredura de um embrião humano de 5 semanas (10 mm). Os brotos do braço e da perna (asteriscos) estão no estágio de remo achatado. C, coração; U, cordão umbilical; 1, 2, arcos faríngeos 1 e 2. (De Jirásek JE: Atlas of human prenatal morphogenesis, Amsterdam, 1983, Martinus Nijhoff).

Esta seção descreve muitas das maneiras pelas quais o mesoderme e ectoderme do broto do membro interagem para controlar o seu desenvolvimento. O reconhecimento destes mecanismos de desenvolvimento é importante para compreender a gênese de muitas malformações dos membros.

Crista Ectodérmica Apical

O primeiro broto do membro começa a se formar antes que a AER esteja presente, mas logo uma AER espessada aparece ao longo da borda entre o ectoderme do membro dorsal e ventral. Estudos moleculares têm mostrado que a posição da AER corresponde exatamente à borda entre o **ectoderme dorsal**, que expressa a **franja radical** da molécula de sinalização, e o **ectoderme ventral**, que expressa o fator de transcrição **Engrailed-1 (En-1)** (Fig. 10.17A).

Embora a AER tenha sido reconhecida por muitos anos, seu papel no desenvolvimento dos membros não foi compreendida até ser submetida a análises experimentais. A remoção da AER resulta em uma interrupção do desenvolvimento dos membros, levando a um membro distal incompleto (Fig. 10.8). Em mutantes *sem membros* de galinhas, o desenvolvimento do membro inicial é normal; mais tarde, a AER desaparece, e posteriormente o desenvolvimento do membro cessa. Se o ectoderme mutante for

colocado sobre o mesoderme do broto do membro normal, o desenvolvimento do membro é interrompido, enquanto a combinação do mesoderme mutante com o ectoderme normal resulta em desenvolvimento do membro normal. Estes achados sugerem que o ectoderme é defeituoso neste mutante.

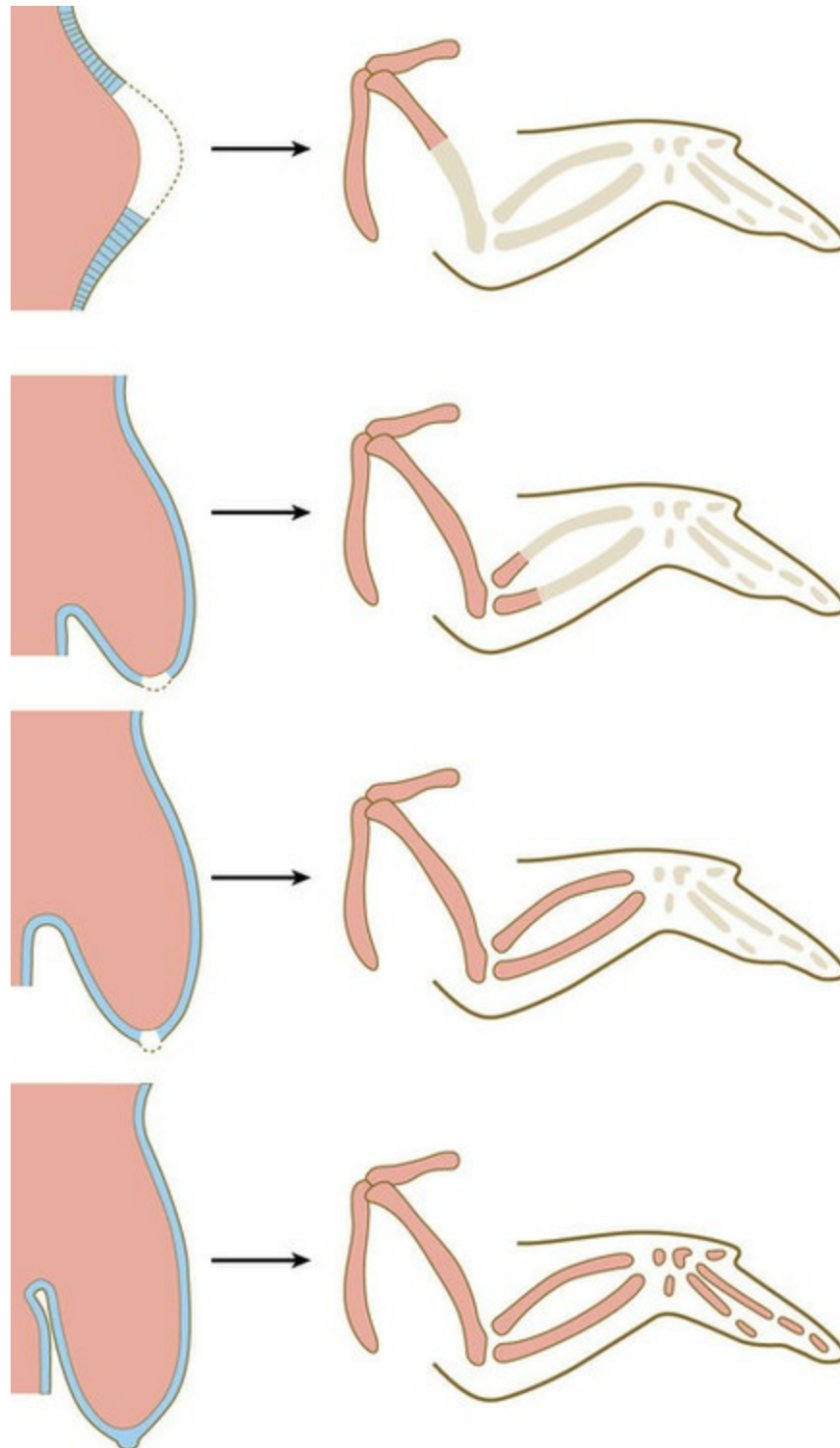


FIG. 10.8 Os três superiores, Efeito da remoção da crista ectodérmica apical em estágios sucessivamente posteriores do desenvolvimento do broto da asa de ave. Quanto mais maduro o broto de asa, maior é a quantidade de elementos esqueléticos que se formam após a remoção da crista apical. As estruturas ausentes são mostradas em cinza-claro. *Embaixo*, Desenvolvimento normal de um broto de asa não intocado. (Baseado em Saunders JW: J Exp Zool 108:363-403, 1948).

Análises posteriores mostraram que no mutante *sem membro* todo ectoderme do broto do membro exibe um caráter dorsal; isto é, a franja radical e outras moléculas “dorsais” são expressas no ectoderme dorsal e ventral. Correspondentemente, o En-1 não é expresso no ectoderme ventral. Na ausência da justaposição de ectoderme com propriedades dorsais e ventrais, uma AER não pode ser mantida.

O poder da AER é mostrado por experiências ou mutantes que resultam em informações de duas AERs no broto do membro. Esta situação leva a um membro supranumerário, como é ilustrado pela eudiplopodia em mutantes de galinhas e diplopodia em seres humanos (Fig. 10.9).

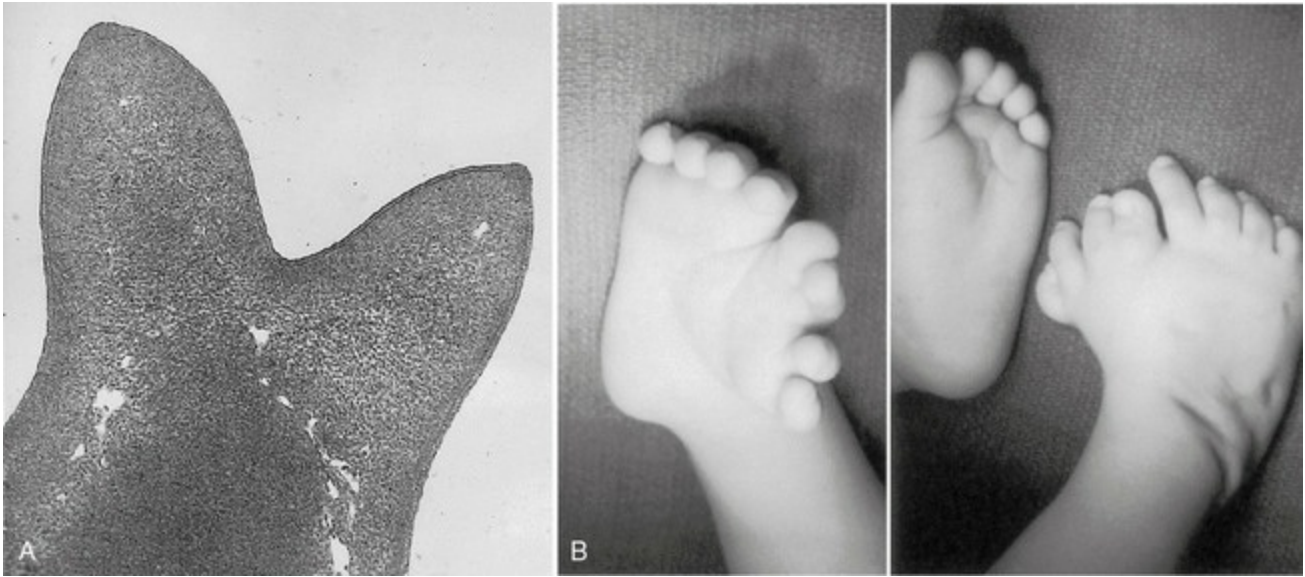


FIG. 10.9 **A**, Duplicação de broto de asa em um pinto com eudiplopodia. Sob a influência de uma crista ectodérmica apical, forma-se um broto de membro supranumerário. **B**, Diplopodia no ser humano. Vistas dorsal e ventral do pé direito, no qual a duplicação ocorreu ao longo do eixo anteroposterior. (**A**, De Goetincck P: Dev Biol 10:71-79, 1964, **B**, Cortesia de D. Hootinck, Buffalo, N.Y.).

O sinal de promoção do crescimento produzido pela AER é o FGF. Nas primeiras etapas de formação dos membros, o ectoderme lateral começa a produzir o FGF-8, a medida em que se espessa para formar uma AER. Conforme os brotos dos membros começam a crescer, a crista apical também produz FGF-4, FGF-9 e FGF-17 na sua metade posterior. Se a AER for removida, o crescimento do mesoderme do broto de um membro pode ser auxiliado pela aplicação local de FGFs. Outros estudos têm demonstrado que em mutantes caracterizados por deficiência ou ausência de crescimento do membro, o ectoderme mutante deixa de produzir FGF. Os efeitos do FGF produzido pelo ectoderme apical no mesoderme subjacente são discutidos posteriormente neste capítulo.

Mesoderme do Broto Inicial do Membro

Estrutura e Composição

O mesoderme do broto inicial do membro consiste em células mesenquimais homogêneas fornecidas por uma bem desenvolvida rede vascular. As células

mesenquimais são incorporadas em uma matriz composta por uma malha frouxa de fibras colágenas e substância fundamental, esta última tendo como constituintes importantes o ácido hialurônico e glicoproteínas. Não há nervos no broto inicial do membro.

É impossível distinguir os diferentes tipos de células no interior do mesênquima do broto inicial do membro apenas pela sua morfologia. No entanto, células mesenquimais de várias origens estão presentes (**Fig. 10.10**). Inicialmente, o mesênquima do broto do membro consiste exclusivamente de células derivadas do mesoderme da placa lateral. Estas células dão origem ao esqueleto, tecido conjuntivo, e alguns vasos sanguíneos. As células mesenquimais derivadas dos somitos migram para o broto do membro como precursoras dos músculos e células endoteliais. Outra população de células migrantes é aquela que parte da crista neural; estas células, em última análise, formam as células nervosas de Schwann, nervos sensoriais e células pigmentares (**melanócitos**).

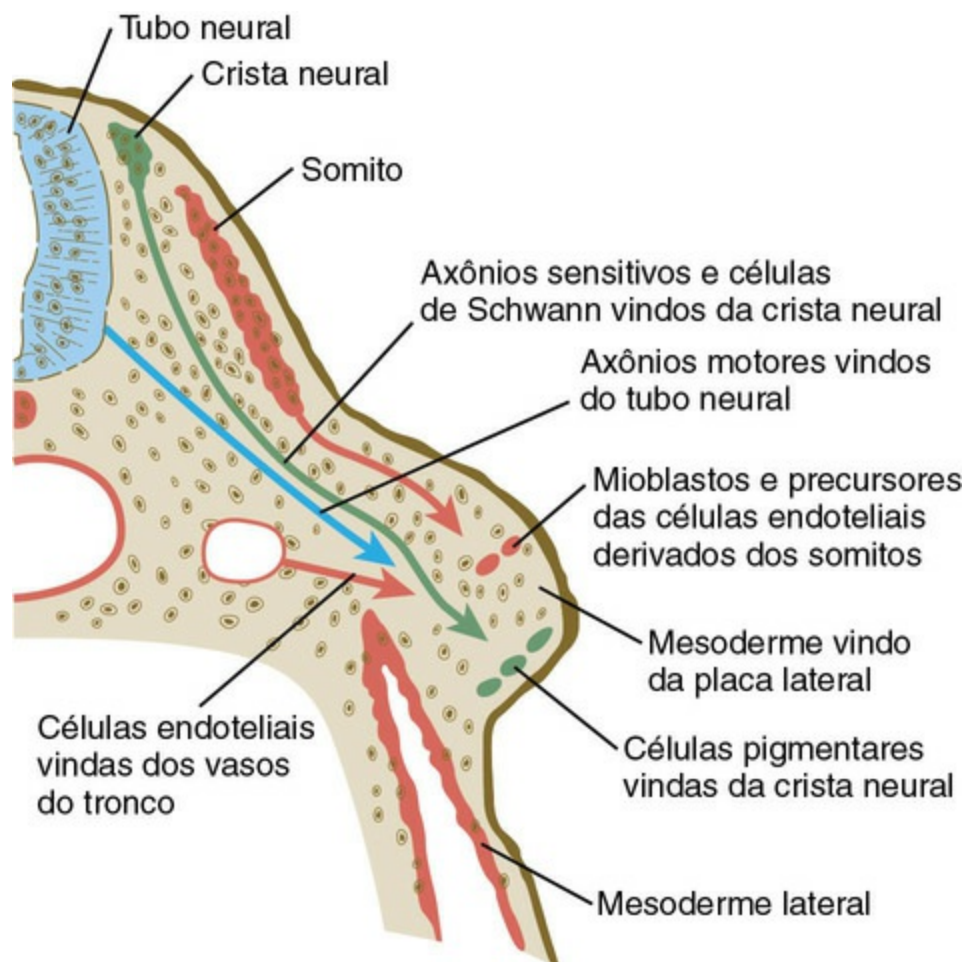


FIG. 10.10 Os diferentes tipo de células que penetram no broto de membro.

Interações Mesodermo-Ectodérmicas e o Papel do Mesoderme na Morfogênese do Membro

O desenvolvimento dos membros ocorre como um resultado de interações contínuas entre os componentes mesodérmico e ectodérmico do broto do membro. O ectoderme

apical estimula o crescimento do broto do membro, promovendo mitoses e impedindo a diferenciação das células mesodérmicas distais do broto do membro. Embora a AER promova o crescimento, a sua própria existência é reciprocamente controlada pelo mesoderme. Se uma AER de um broto de membro velho for transplantada no mesoderme de um broto jovem de asa, o membro cresce normalmente até a morfogênese estar completa. Se o mesoderme de broto do membro velho for coberto por ectoderme apical jovem, entretanto, o desenvolvimento do membro cessa no momento correspondente ao da idade do mesoderme e não do ectoderme.

Experimentos semelhantes dos transplantes recíprocos têm sido utilizados para mostrar que a forma apropriada geral dos membros é determinada pelo mesoderme e não pelo ectoderme. Isto é mais radicalmente representado pelos experimentos feitos em aves devido às grandes diferenças na morfologia entre as extremidades. Se o mesoderme do broto da perna no embrião da galinha for coberto com ectoderme do broto da asa, uma perna normal coberta por escamas se desenvolve. Em um exemplo mais complexo, quando o ectoderme do broto do membro da perna é colocado sobre o mesoderme do broto da asa de um pato, forma uma asa de pato coberta com de penas de galinha. Tais experimentos, que às vezes têm mosaicos envolvidos de componentes de brotos de membros de aves e mamíferos, mostram que a morfologia geral dos membros é determinada por componentes mesodérmicos e não ectodérmicos. Além disso, as características regionais dos anexos ectodérmicos (p. ex., o couro cabeludo contra cabelos do corpo no caso dos mamíferos) são também ditadas pelo mesoderma. As experiências com enxertos entre as diversas espécies mostram, entretanto, que a natureza dos anexos ectodérmicos formados (p. ex., cabelo contra penas) é apropriada para as espécies das quais o ectoderme foi derivado.

Polidactilia é uma condição caracterizada por dígitos supranumerários e existe como um mutante em aves. Experimentos de transplantes recíprocos entre o mesoderme e ectoderme têm mostrado que o defeito é inerente ao mesoderme e não ao ectoderme. A polidactilia em seres humanos ([Fig. 10.11](#)) é tipicamente herdada como um traço genético recessivo e é normalmente encontrada em populações, tais como certas comunidades Amish nos Estados Unidos, em que o grupo genético total é relativamente restrito (para mais detalhes, [ver Correlação Clínica 10.1](#)).

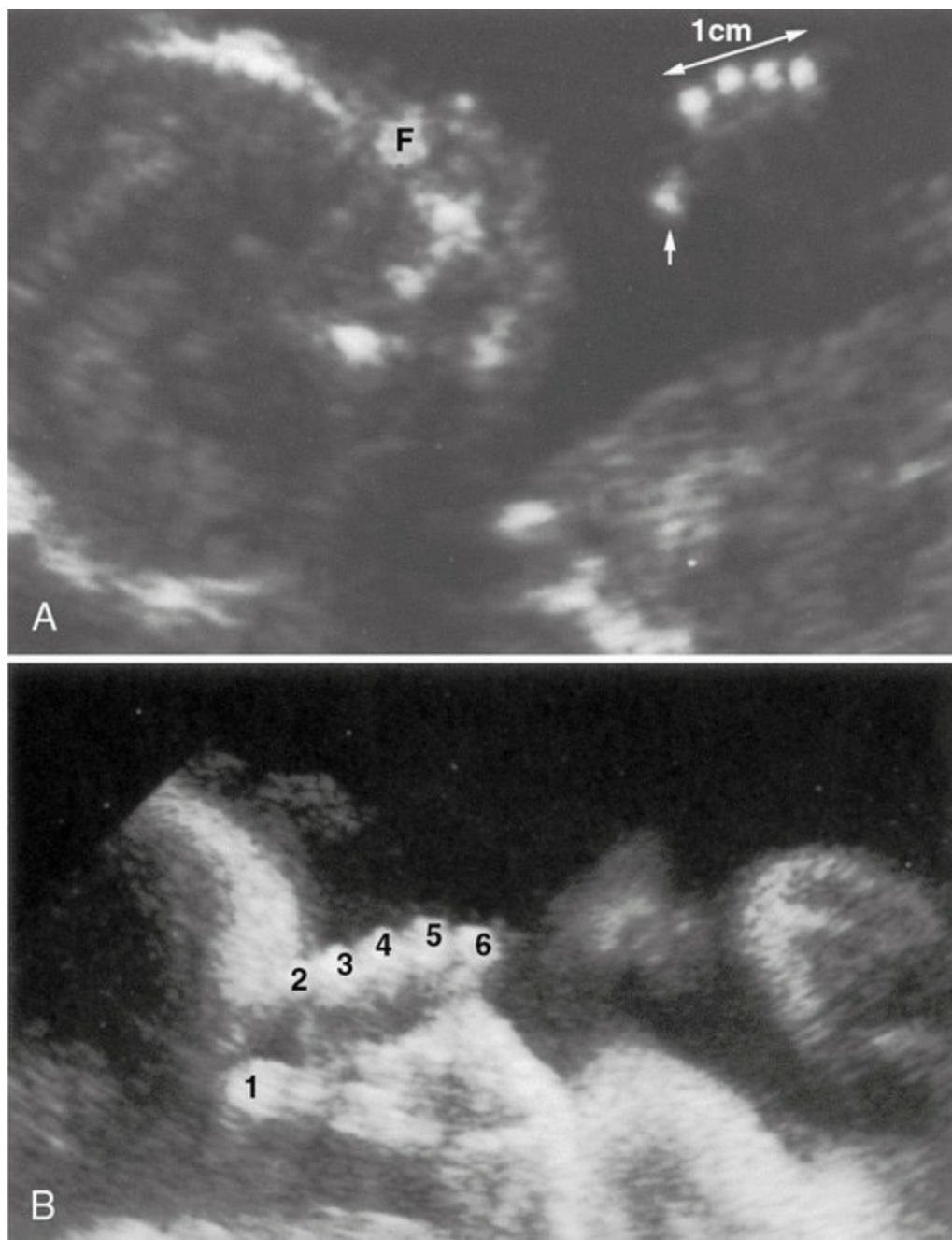


FIG. 10.11 Imagens de ultrassom de mãos de fetos humanos com 16 e 31 semanas de idade; em (A) normal e em (B) com polidactilia (seis dígitos). Em ambos os casos, os dígitos são imagens em corte transversal. Seta indica o polegar. F, face; 1, polegar; 2 a 6, dedos na mão com polidactilia. (A, De Browerman R: Atlas of normal fetal ultrasonographic anatomy, St Louis, 1992, Mosby; B, de Nyberg D and others: Diagnostic Ultrasound of fetal anomalies, St Louis, 1990, Mosby).

Zona de Atividade Polarizadora e Sinalização Morfogenética

Durante as experiências que investigavam a morte celular programada de brotos de membros em aves, pesquisadores enxertaram células mesodérmicas da base posterior do broto da asa de aves na margem anterior. Esta manipulação resultou na formação de uma asa supranumerária, que era uma imagem espelhada de uma asa normal (Fig. 10.12). Muitas experiências subsequentes mostraram que esta região posterior, chamada de **zona de atividade polarizadora (ZAP)**, atua como um centro de sinalização ao longo do eixo anteroposterior do membro. O sinal em si tem demonstrado ser *sonic hedgehog (shh)* (Fig. 10.16), uma molécula que faz a mediação de uma variedade de interações teciduais no

embrião (Tabela 4.4). Como pode ser visto mais adiante neste capítulo, o shh não só organiza os tecidos ao longo do eixo anteroposterior, mas também mantém a estrutura e a função da AER. Na ausência de ZAP ou shh, a crista apical regride.

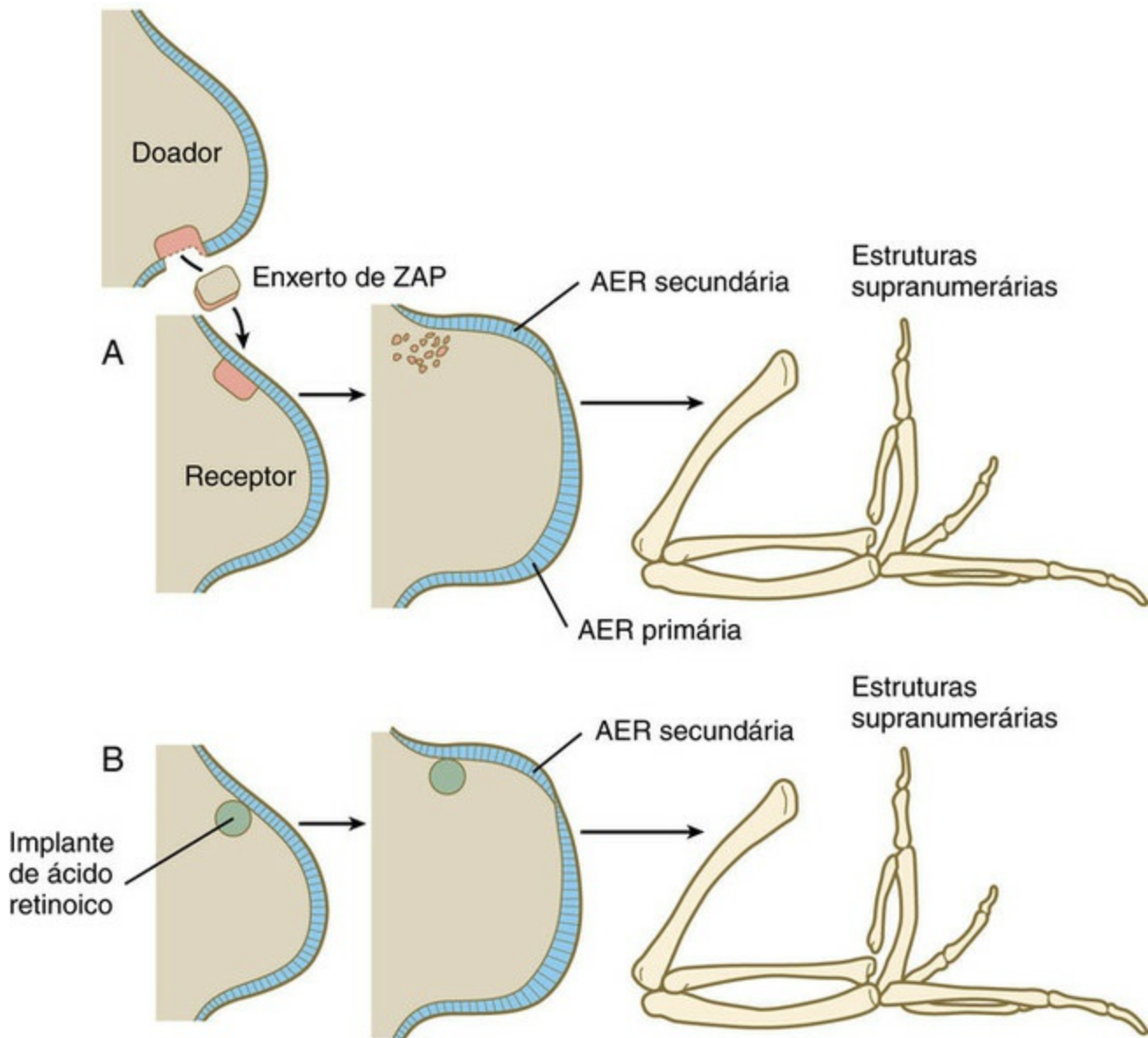


FIG. 10.12 **A**, Enxerto da zona de atividade polarizadora (ZAP) na borda anterior do broto de membro de aves resulta na formação de uma crista ectodérmica apical secundária e um membro supranumerário. **B**, Implantação de uma pérola imersa em ácido retinoico na borda anterior do broto de membro também estimula a formação de um membro supranumerário. AER, crista epidérmica apical.

As experiências de enxerto entre as diversas espécies têm mostrado que os brotos dos membros de mamíferos (incluindo seres humanos) também contêm uma ZAP funcional. Uma ZAP transplantada atua na AER e provoca uma resposta de crescimento das células mesenquimais logo abaixo da parte da margem adjacente à ZAP transplantada. Aproximadamente 50 células de ZAP podem estimular a formação de um membro supranumerário. Outras estruturas, tais como pedaços do nó de Hensen, notocorda e até mesmo germes de penas, demonstraram estimular a formação de membros supranumerários, se enxertados na margem anterior dos membros. Uma vez que estas

experiências foram realizadas, todos os tecidos eficazes implantados têm sido considerados originários do shh.

A ZAP já está estabelecida no momento em que o broto de membro começa a crescer para fora da parede do corpo. Há evidências de que no membro anterior a posição da ZAP é determinada pela localização da concentração mais alta da expressão de *Hoxb8* ao longo do eixo do corpo. As experiências têm demonstrado que, em resposta à aplicação localizada de ácido retinoico ao longo da margem anterior do broto do membro anterior, a expressão de *Hoxb8* é induzida dentro de 30 minutos. Isto sugere o início de uma cascata com sinalização do ácido retinoico, que conduz à expressão de *Hoxb8*, que determina a localização da ZAP.

Shh induz a expressão da molécula de sinalização **gremlin**, que tem duas funções inibidoras. Gremlin inibe a ação da **proteína morfogenética óssea-2 (BMP-2)** mesodérmica, que por si só inibe a expressão de FGF-4 na AER. Tal ação de um inibidor de BMP é uma reminiscência da sequência de eventos envolvidos na indução neural primária (p. 84). Em contraste, Gremlin, que está localizado na parte posterior do broto de membro, inibe a ação do Gli-3, para que o Gli-3 funcione apenas na parte anterior. Dentro da parte anterior do broto de membro, o Gli-3 inibe a expressão do shh. Em mutantes para Gli-3, o shh se expressa ectopicamente no broto de membro anterior, e resulta em polidactilia pré-axial.

À medida que os brotos de membros se alongam, a ZAP torna-se translocada mais distalmente, ficando cada vez mais rodeada por uma zona grande de células formadoras de shh, que foram derivadas da ZAP. Posteriormente, estas células tornam-se fortemente envolvidas na formação dos dígitos e em eventos que levam ao término do desenvolvimento dos membros.

Controle Morfogenético do Desenvolvimento Inicial do Membro

Controle de Segmentação Proximodistal

Como um membro (p. ex., um braço) cresce a partir de um simples broto, eventualmente ele forma três segmentos estruturais: o estilopódio (braço), o zeugopódio (antebraço) e o autopódio (mão). Ao longo dos anos, várias hipóteses sobre o controle da segmentação proximodistal têm sido propostas, mas apenas recentemente uma hipótese foi confirmada por fortes dados experimentais. Durante o desenvolvimento, os segmentos mais proximais diferenciam-se em primeiro lugar, seguidos sucessivamente pelos segmentos mais distais. As células mesenquimais na ponta distal do broto de membro são mantidas em estado proliferativo através de ações dos FGFs e Wnts, enquanto as células na parte proximal do broto de membro, sob a influência do ácido retinoico e possivelmente de outras moléculas, sofrem diferenciação nos componentes proximais do membro (**Fig. 10.13**). O equilíbrio entre o ácido retinoico e FGF e Wnts supõem-se que seja para determinar o curso da diferenciação segmentar. No broto inicial de membro, as células mesenquimais proximais são expostas a uma elevada concentração de ácido retinoico, pois elas estão perto da fonte (somitos), e elas se diferenciam em tecidos do estilopódio. Com o crescimento dos brotos de membros, as células remanescentes indiferenciadas são expostas a uma concentração menor de ácido retinoico, pois o crescimento as leva para mais longe da fonte de ácido retinoico. Assim, aquelas células mesenquimais remanescentes em brotos de membros posteriores primeiro se diferenciam em segmentos zeugopódios e, finalmente, em segmentos autopódios, nas extremidades dos brotos de membros. Este equilíbrio entre os efeitos de diferenciação-promoção do ácido retinoico e os efeitos de proliferação-manutenção do FGF é semelhante àquele que ocorre na extremidade posterior do embrião inicial (**Fig. 6.5 e 6.9A**).

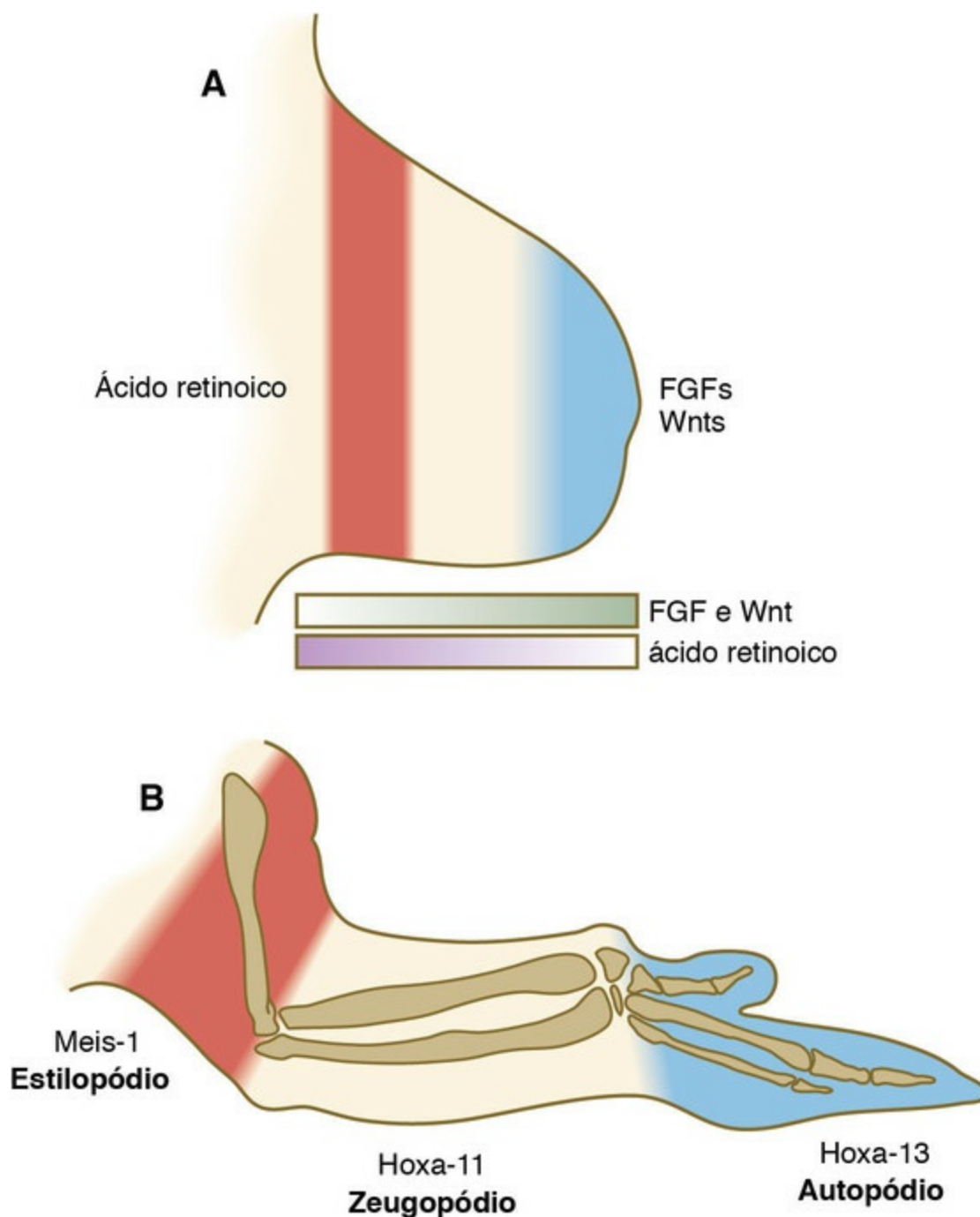


FIG. 10.13 **A**, Controle da segmentação distoproximal no membro de galinha pelos gradientes de oposição do ácido retinoico proximal (roxo) e fatores de crescimento dos fibroblastos distal (FGFs) e Wnts (verde). **B**, Células expostas à maior proporção de ácido retinoico para FGF (zona vermelha em **A**) diferencia-se em estilopódio, caracterizado por expressão de Meis-1; aquelas células expostas a proporções intermediárias (zona branca) diferenciam-se em zeugopódio, caracterizado por expressão de Hoxa-11; e aquelas células expostas a menores proporções de ácido retinoico para FGF diferenciam-se em autopódio (expressão de Hoxa-13).

As células no mesênquima distal são caracterizadas pela sua expressão de **Msx-1**, um marcador de células indiferenciadas, e conforme elas deixam aquela região, a expressão daquele gene cessa (**Fig. 10.14A**). Algo existente no ambiente do mesênquima distal estimula a expressão **Msx-1**, pois quando as células mesenquimais que deixaram a região (e, conseqüentemente, cessa a produção de **Msx-1**) são transplantadas de volta para a região distal, elas expressam essa molécula novamente (**Fig. 10.14B**).

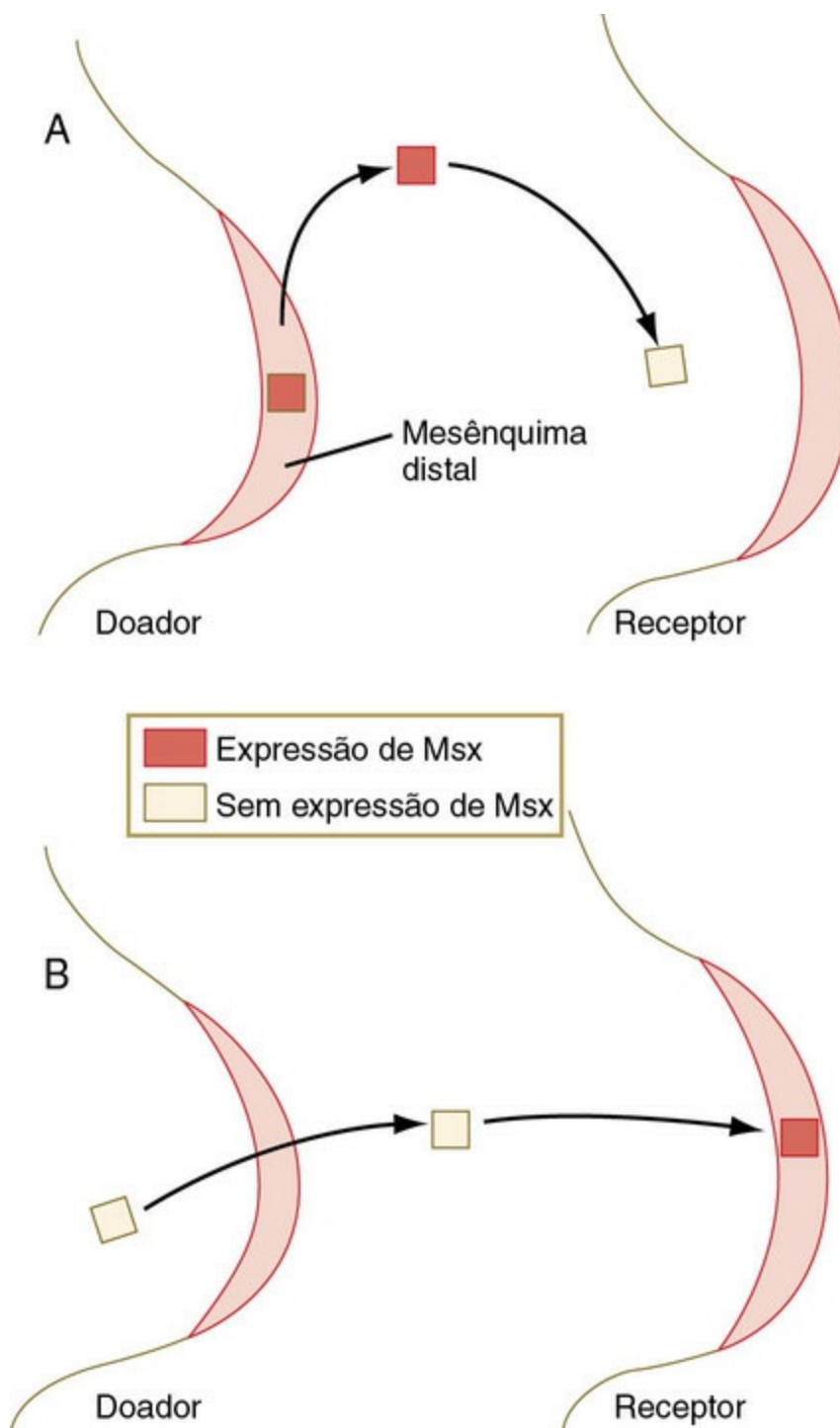


FIG. 10.14 Expressão de Msx-1 e o mesênquima distal.

A. Quando o tecido expressando Msx-1 do mesênquima distal é transplantado para regiões mais proximais do broto do membro, ele logo deixa de expressar essa molécula. **B.** Quando o mesênquima proximal que já deixou de expressar Msx-1 é transplantado de volta para a região distal do mesênquima, ele expressa novamente a molécula.

Sinais Moleculares no Desenvolvimento do Membro

Como discutido anteriormente, o desenvolvimento inicial dos membros envolve o estabelecimento de um campo para os membros pelas ações de um código combinatório do gene *Hox*, que atua através de sinais axiais ainda não identificados, para estimular a expressão do *Tbx5* na área dos futuros membros anteriores, e *Tbx4* dos membros posteriores. Mesmo em desenvolvimentos posteriores, o *Tbx5* é expresso exclusivamente

nos membro anteriores, assim como o Tbx4 nos membros posteriores (**Fig. 10.15**). Devido a estas regiões exclusivas de expressões, foi originalmente assumido que estes dois genes determinavam a identidade dos membros anteriores e posteriores. Pesquisas mais recentes mostraram que esta não é bem a verdade, no entanto, e a busca por fatores que determinam a identidade dos membros ainda continua. O **Pitx-1**, que é também expresso no membro posterior, pode desempenhar um papel mais importante que o Tbx4, como um determinante da identidade dos membros posteriores. A principal função do Tbx4 e do Tbx5 parece ser o início do desenvolvimento de um modo membro-específico.

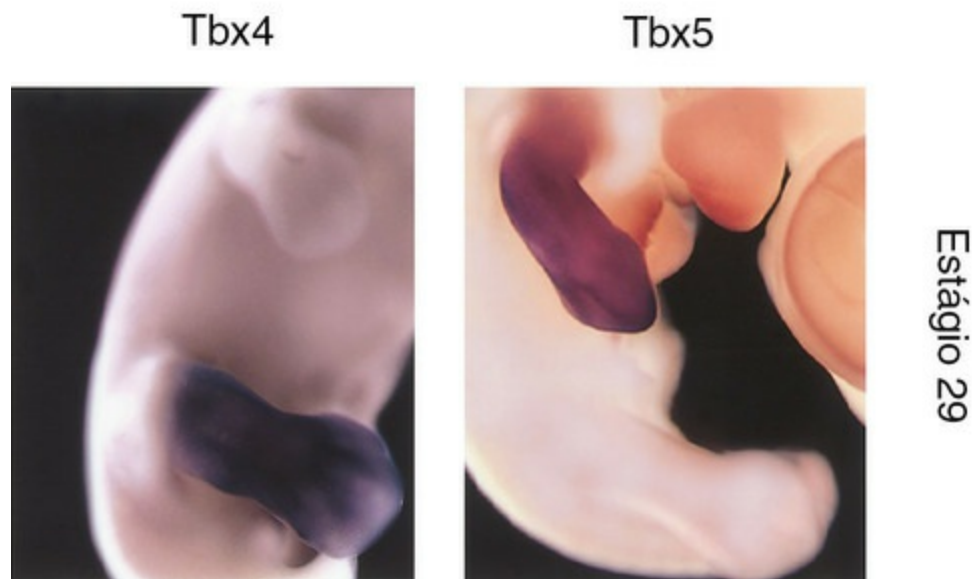


FIG. 10.15 Montagem total das preparações de hibridização *in situ* de embriões de galinha no estágio 29 mostrando a expressão localizada de mRNAs para Tbx4 no membro posterior e Tbx5 para membro anterior. (Cortesia de H.-G. Simon, North-western University Medical School, Chicago).

Quando o broto de membro toma forma, o seu desenvolvimento posterior depende, em grande medida, das ações de três centros de sinalização, um para cada dos eixos cardinais do membro. Como já discutido anteriormente, o crescimento ao longo do eixo proximodistal está em grande parte sob o controle da crista ectodérmica apical e do FGFs que ele produz. FGF-8 é produzido ao longo de todo comprimento da AER, e FGF-4 é produzido apenas ao longo da metade posterior. FGF-4, em particular, é uma parte integrante de um circuito de realimentação que liga o centro do crescimento na AER para aquele do ZAP.

O segundo maior centro de sinalização, desta vez ao longo do eixo anteroposterior, é a ZAP, e a molécula sinalizadora é **shh** (**Fig. 10.16**). Embora o shh seja uma molécula difusível, ele funciona através dos seus efeitos no BMP-2 e nos inibidores de BMP-2, o **gremlin** (**Fig. 10.17**). O gremlin tem duas funções principais. Em primeiro lugar, ele antagoniza o Gli-3, limitando a atividade do Gli-3 para a parte anterior do broto de membro, onde reprime a expressão dos genes dos membros posteriores. Como mencionado anteriormente, o gremlin também inibe a ação inibitória do BMP-4 na AER, promovendo assim a atividade do FGF-4. O FGF-4 é necessário para manter a atividade da ZAP.

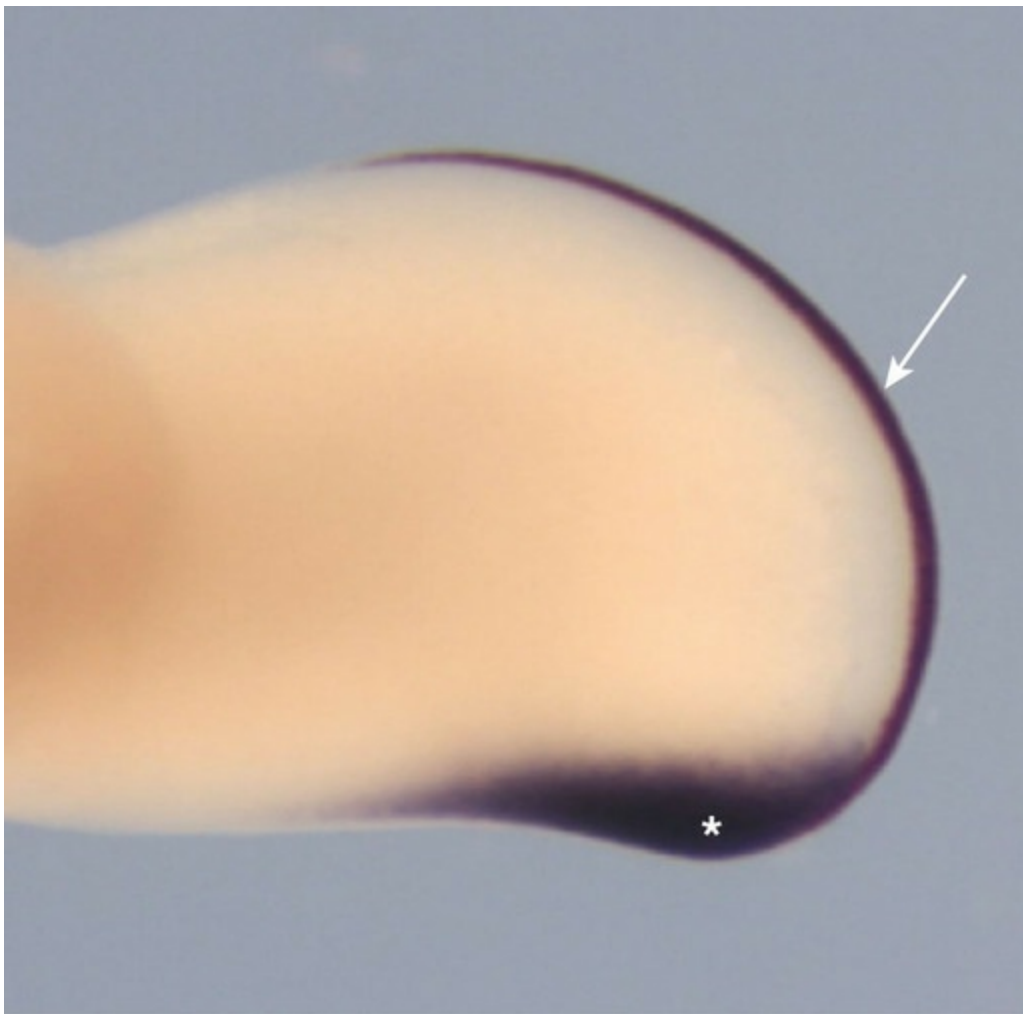


FIG. 10.16 Preparação de montagem total (hibridização dupla *in situ*) de um broto tardio de membro de galinha mostrando a expressão do fator de crescimento de fibroblasto-8 na crista ectodérmica apical (*seta*) e *sonic hedgehog* (*asterisco*) na zona de atividade polarizadora, que se moveu distalmente conforme o broto do membro cresceu para fora. (Cortesia de E. McGlinn and C. Tabin, Boston).

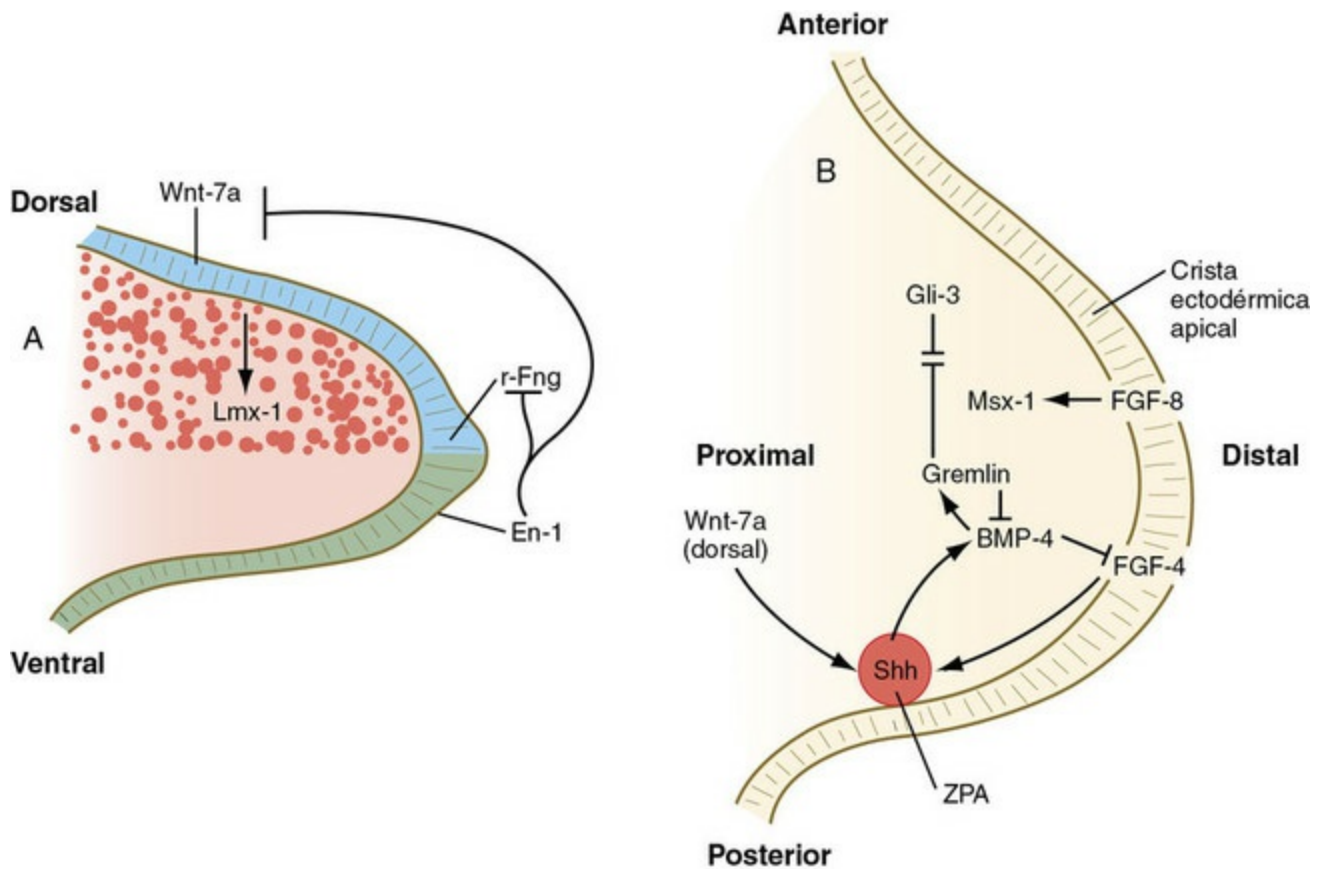


FIG. 10.17 Representação esquemática do controle molecular do desenvolvimento do membro. **A**, Controle molecular do eixo dorsoventral. En-1 inibe Wnt-7a e r-Fng. **B**, Controle molecular ao longo dos eixos anteroposterior e proximodistal. BMP-2: proteína morfogenética óssea-2; En-1: Engrailed-1; FGF; fator de crescimento do fibroblasto; r-Fng: franja radical; Shh; *sonic hedgehog*; ZAP: zona de atividade polarizadora.

A organização do eixo dorsoventral do membro começa quando o ectoderme dorsal produz a molécula de sinalização, **Wnt-7a**, que estimula o mesênquima do broto de membro subjacente para expressar o fator de transcrição, **Lmx-1b**, uma molécula que confere um caráter dorsal ao mesoderme subjacente ao ectoderme dorsal. O ectoderme ventral produz **En-1**, que reprime a formação de Wnt-7a e, conseqüentemente, a formação de Lmx-1b, no que se tornará o mesoderme ventral do membro, possivelmente por uma falha de rota (Fig. 10.17A). A AER marca a fronteira entre o ectoderme dorsal e ventral do broto de membro, e este limite é caracterizado por uma expressão entre outro fator de sinalização, a **franja radical**, secretada pelo ectoderme dorsal e o En-1 formado no ectoderme ventral. A propagação ventral adicional da expressão da franja radical é mantida sob o controle do En-1.

Todos os três centros de sinalização axiais (Tabela 10.1) interagem no broto inicial de membro. O Wnt-7a do ectoderme dorsal tem um efeito estimulante sobre a ZAP (Fig. 10.17B), enquanto o shh da ZAP é necessário para a produção de FGFs pela AER, que fornece *feedback* positivo adicional para a ZAP.

Tabela 10.1
Controle Axial no Membro em Desenvolvimento

Eixo	Centro de Sinalização	Sinal Molecular
Proximodistal	Crista ectodérmica apical	FGF-2, FGF-4, FGF-8

Anteroposterior	Zona de atividade polarizadora	<i>Sonic hedgehog</i>
Dorsoventral	Ectoderme dorsal	Wnt-7a (dorsal)
	Ectoderme ventral	En-1(ventral)

FGF: fator de crescimento do fibroblasto

Simultaneamente ao estabelecimento da ZAP, uma sequência ordenada de genes *Hoxd9* a *Hoxd13* contendo homeobox (**Fig. 10.18**) e certos genes de *Hoxa* ocorre no broto inicial de membro. Esta sequência representa uma segunda onda de expressão do gene *Hox* após ser envolvida na iniciação do desenvolvimento dos membros. O shh estimula a expressão dos genes *Hox* nos membros, e o Gli-3 está envolvido no confinamento da expressão do gene *Hox* para as partes mais posteriores dos brotos de membros. Os genes *Hox* estão envolvidos na padronização dos eixos proximodistais dos membros (**Fig. 10.19**). Estudos em camundongos e as análises em certos mutantes humanos têm mostrado que certos defeitos nas regiões dos membros correspondem à expressão ausente de específicos parálogos do gene *Hox*. Por exemplo, as mutações dos *Hoxa 13* e *Hoxd13* causam característicos defeitos de redução dos dígitos que resultam no encurtamento de falanges (**Fig. 10.20**).

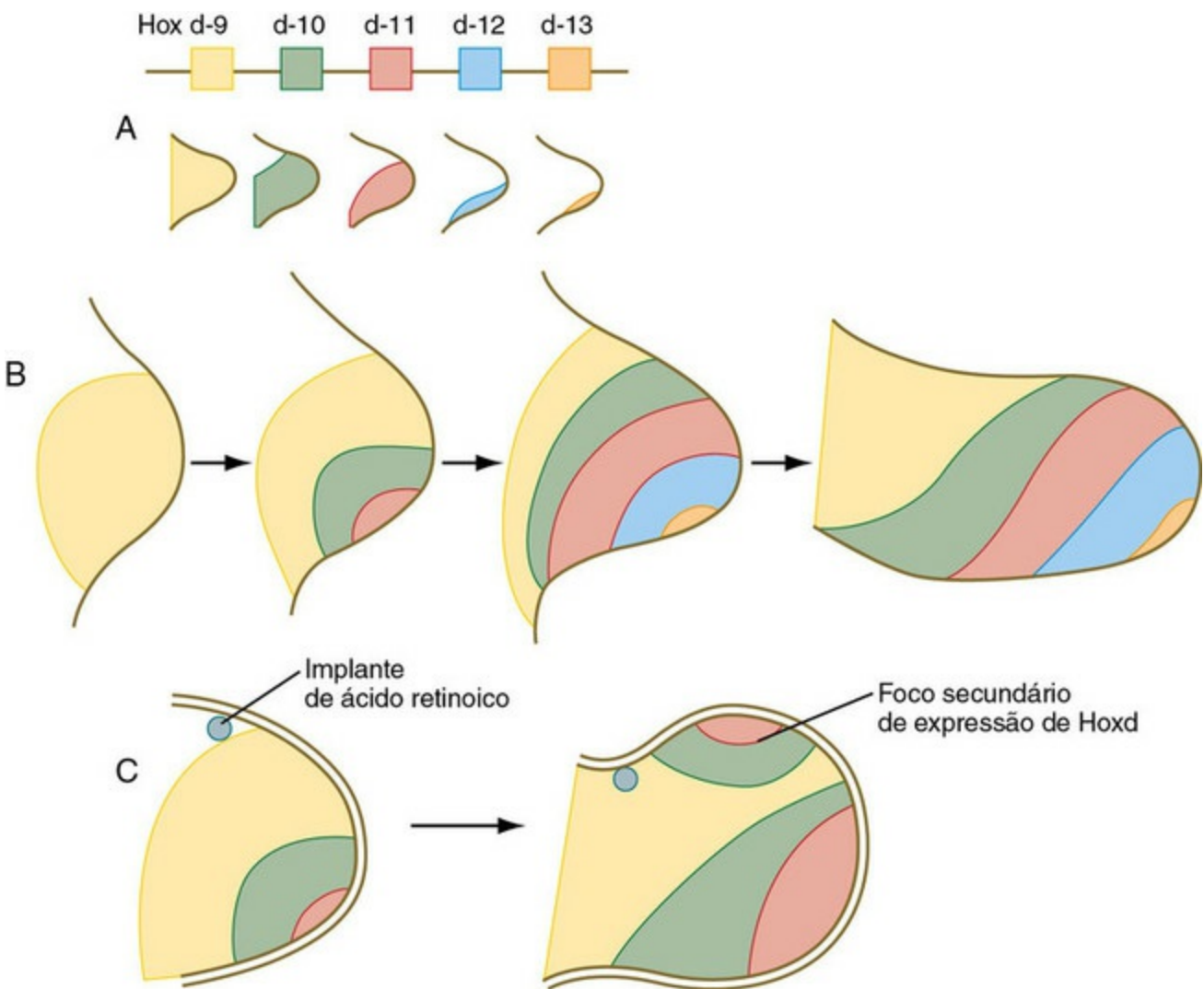


FIG. 10.18 Expressão gênica do *Hoxd* no broto do membro de galinha.

A, Mapa da família deste gene e distribuição dos produtos genéticos individuais. **B**, Desenvolvimento do padrão agregado da expressão do gene *Hoxd* ao longo do broto do membro normal. **C**, O desenvolvimento de um foco secundário da expressão do gene *Hoxd* na área de formação do

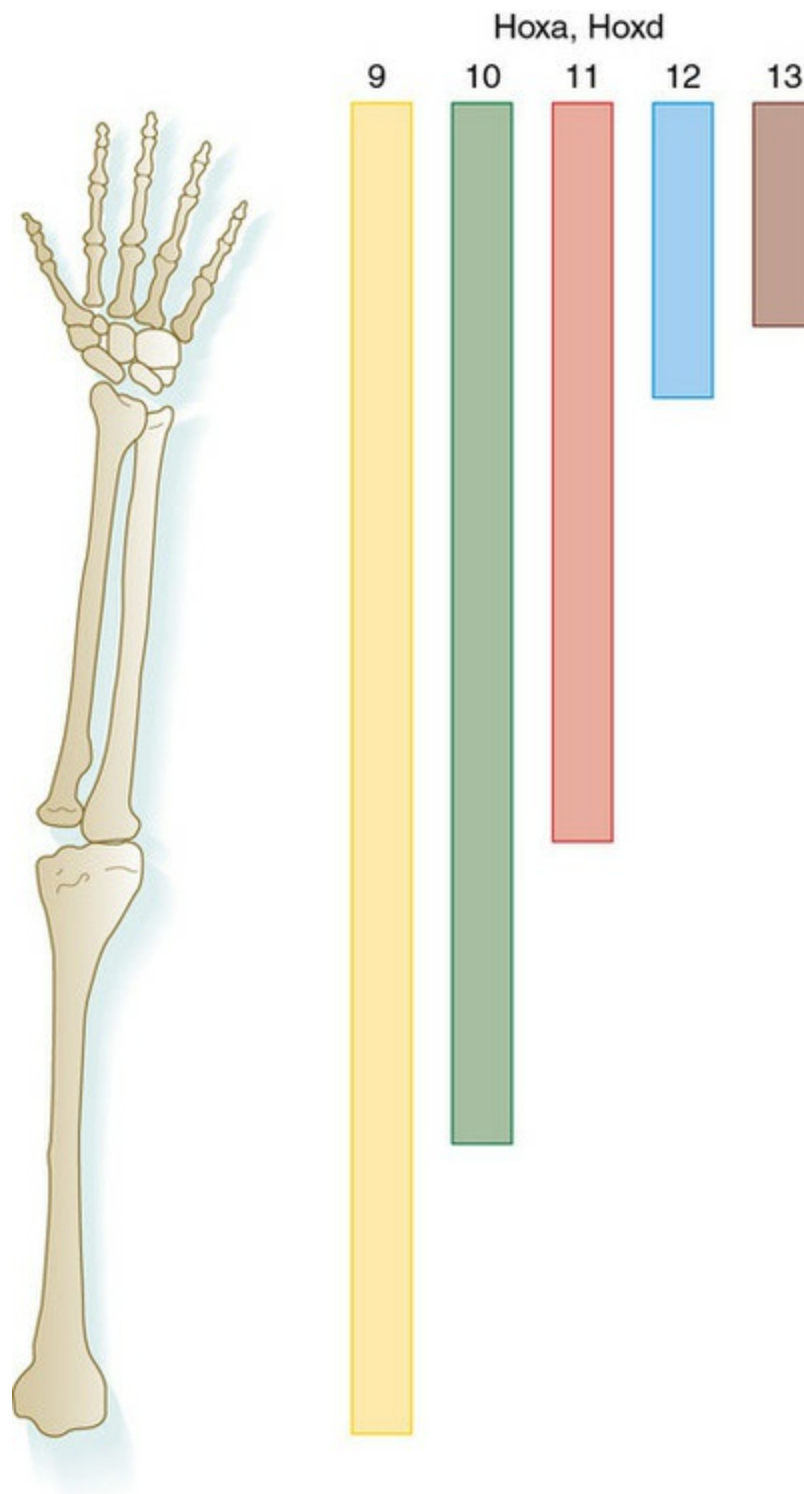


FIG. 10.19 Níveis de expressão de gene *Hox* em relação aos componentes esqueléticos do membro.

Os dados moleculares do camundongo são sobrepostos no esqueleto do membro humano.



FIG. 10.20 Mãos e pés de uma pessoa com uma mutação do gene *Hoxa13*.

Ambos, os polegares e os dedos grandes, são mais proximamente situados do que o normal. Além disso, algumas falanges estão encurtadas e as unhas são hipoplásicas. (Cortesia de J.W. Innis, Ann Arbor, Mich).

Uma questão interessante, mas pouco explorada, no desenvolvimento de muitas estruturas é aquela que faz com que o desenvolvimento cesse. No caso dos membros, a resposta pode estar na relação entre as células que produzem *shh* na ZAP e a expressão de *gremlin*, que depende da exposição ao *shh*. À medida que os membros se desenvolvem, uma zona de células que tinha produzido *shh*, mas que já não o fazem, forma-se ao redor da ZAP (Fig. 10.21). Estas células não são capazes por si próprias de produzirem *gremlin*. À medida que mais destas células se acumulam, a distância entre as células produtoras de *shh* da ZAP e as células que podem expressar *gremlin* aumenta, até um ponto em que estas células não recebem mais um estímulo suficiente para a produção de *gremlin*. Quando isto acontece, a manutenção baseada no *gremlin* da produção de FGF-4 da AER cessa, e todo o sistema de *feedback* entre a ZAP e AER desacelera; isto resulta na interrupção do desenvolvimento dos membros. Se a força interveniente das células que produziam *shh* for removida da ponta distal do broto de membro maduro, as células mesodérmicas mais anteriormente localizadas são novamente expostas às concentrações de *shh* acima dos limiares, e elas podem novamente produzir *gremlin*. Isto reconstitui o eixo ZAP-AER através de um mecanismo regulador, e o desenvolvimento dos membros continua após o ponto em que geralmente eles cessam. O resultado é a formação de dedos com mais segmentos falângicos do que o normal.

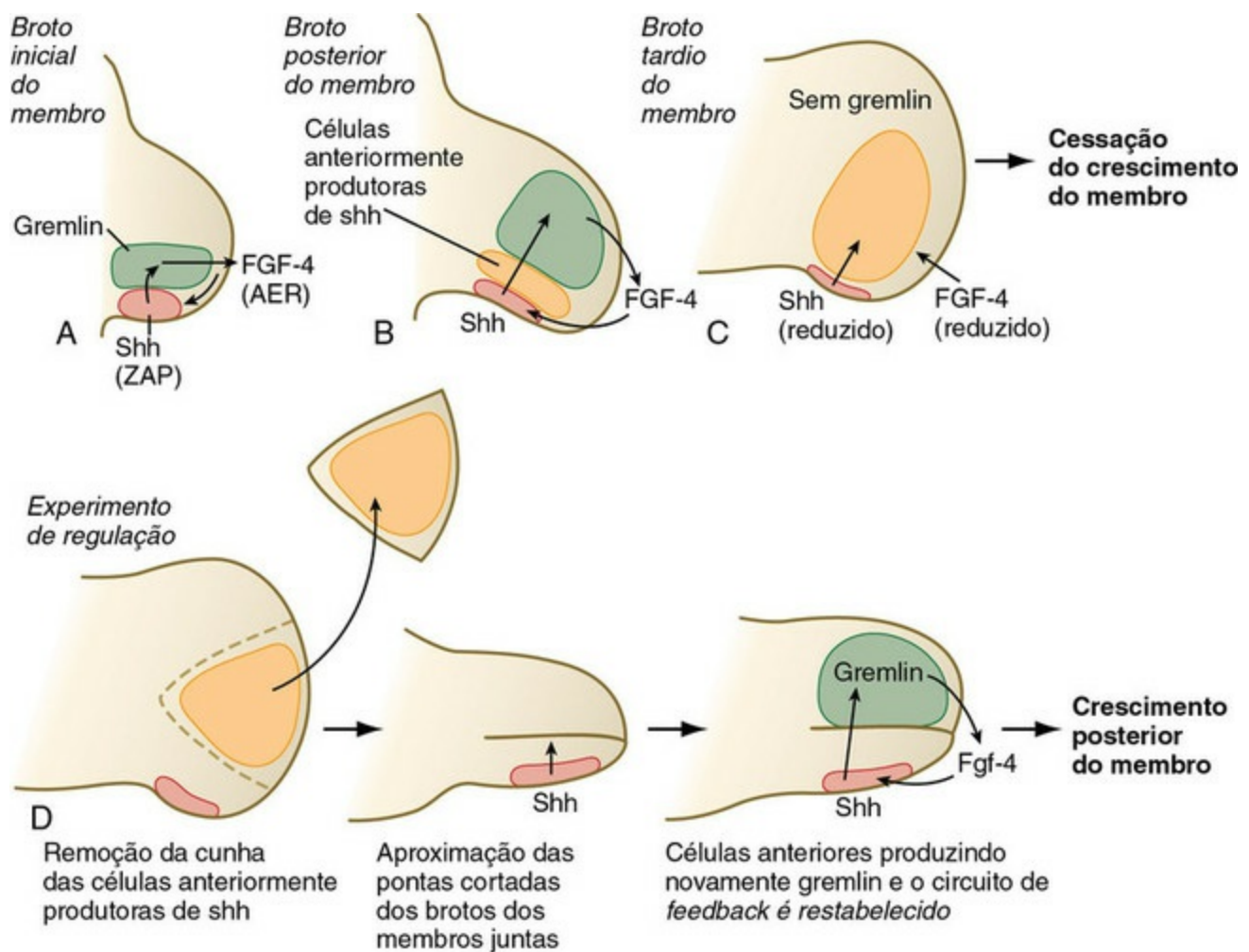


FIG. 10.21 A a C, No desenvolvimento de membro normal, o espaço entre células posteriores produtoras de *sonic hedgehog* (shh) e células anteriores produtoras de gremlin aumenta, resultando em uma redução na produção de fator de crescimento de fibroblasto-4 (FGF-4) pelo ectoderme apical e a cessação final do crescimento do membro. D, Quando a cunha de células anteriormente produtoras de shh, no meio da ponta do membro avançado, é removida, células mais anteriores novamente começam a produzir gremlin, e posteriormente o crescimento do membro ocorre. AER, crista ectodérmica apical; ZAP, zona de atividade polarizadora.

Morte Celular e Desenvolvimento dos Dedos

Embora possa parecer paradoxal, a **morte celular (apoptose)** geneticamente programada é importante no desenvolvimento de muitas estruturas do corpo. Nos membros superiores, ela é destacadamente manifestada na margem anterior do membro, na futura região axilar, entre o rádio e a ulna, e nos espaços interdigitais (Fig. 10.22). Experimentos com embriões de aves demonstraram que, até certo estágio, as células mesodérmicas programadas para morrer poderiam ser poupadas transplantando-as para áreas nas quais a morte das células normalmente não ocorre. Depois de certo tempo, no entanto, um “relógio da morte” é acionado (um exemplo de determinação), e as células não podem mais ser salvas.

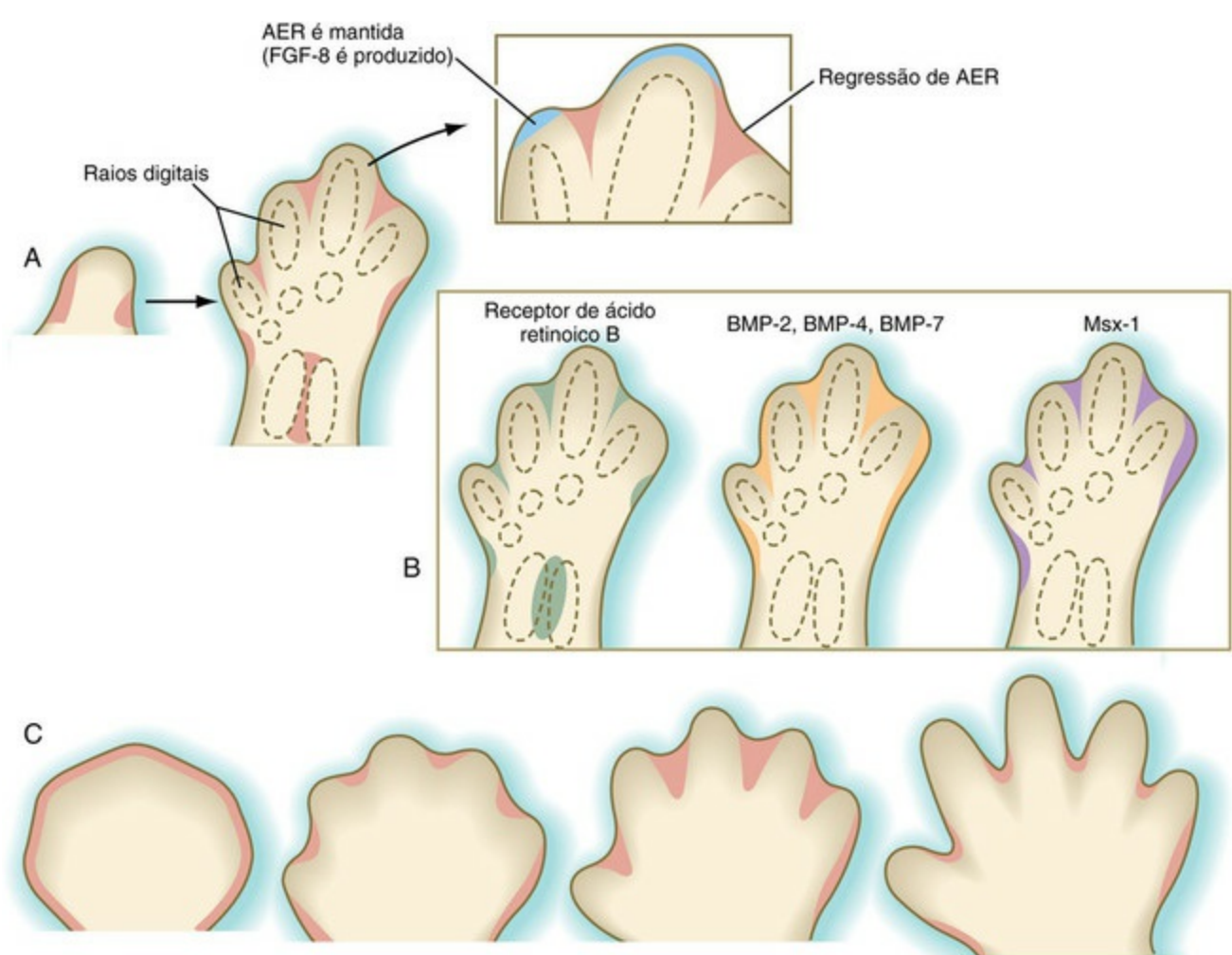


FIG. 10.22 Morte celular no desenvolvimento das mãos e dígitos.

A, Morte celular no broto do membro de galinha. **B**, Expressão do gene na zona de morte celular do embrião de galinha. **C**, Morte celular no desenvolvimento das mãos em humanos. AER: crista ectodérmica apical; BMP: proteína morfogenética óssea; FGF-8: fator de crescimento de fibroblasto-8.

Conforme o desenvolvimento dos membros prossegue, as alterações tornam-se aparentes na AER. Em vez de permanecer contínua em torno de todo ápice do membro, a crista começa a se romper, deixando intactos segmentos de epitélio espessados da crista que cobrem os raios digitais emergentes (modelos cartilagosos dos ossos digitais). Entre os dígitos, a crista regride ([Fig. 10.22A](#)). Conforme os primórdios digitais continuam a crescer, a morte celular esculpe os espaços interdigitais ([Fig. 10.22C](#)). BMP-2, BMP-4 e BMP-7 e os fatores de transcrição Msx-1 e Msx-2 estão fortemente expressos nos espaços interdigitais. O mecanismo exato da morte celular interdigital não é ainda claro, mas as BMPs, especialmente a BMP-4, agindo sob a mediação de Msx-2, são os motores principais para iniciar a morte celular interdigital. Os FGFs produzidos pela AER parecem desempenhar um duplo papel na morte celular interdigital. Embora o FGF-2 antagonize os efeitos indutores de morte das BMPs, os FGFs promovem a produção de Msx-2, o qual auxilia as BMPs na indução da morte celular interdigital.

Quando não ocorre a morte celular interdigital, uma membrana de tecido macio conecta os dígitos lateralmente. Esta é a base para o desenvolvimento dos pés com membranas de patos e a formação anormal da sindactilia ([Fig. 10.23A](#)) em seres humanos. A BMP não é encontrada no mesoderme interdigital no desenvolvimento dos

pés dos patos, embora seja encontrada em outras regiões de morte celular nos membros dos patos.

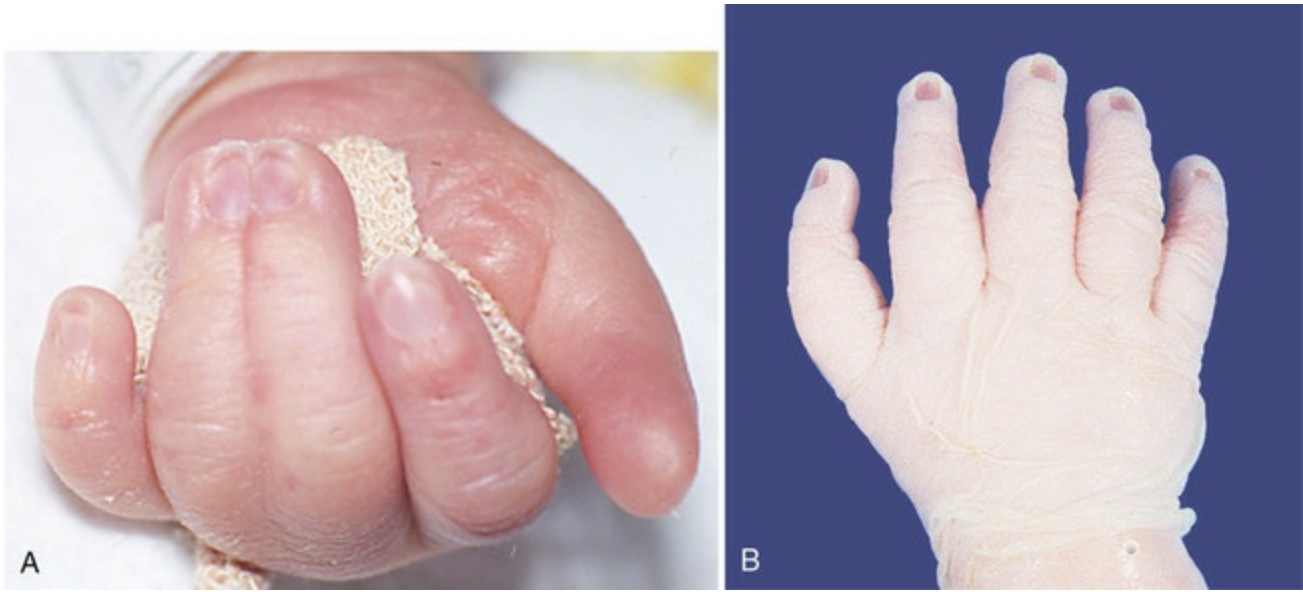


FIG. 10.23 **A**, Sindactilia em humano. **B**, Polegar trifalângico em feto humano. (**A**, De Robert J. Gorlin Collection, Division of Oral and Maxillofacial Pathology, University of Minnesota Dental School, cortesia de Dr. Ioannis Koutlas; **B**, cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich).

Há mais, no entanto, para o desenvolvimento de dígitos do que simplesmente esculpir os espaços interdigitais pela morte celular. Bem antes da morte das células tornar-se evidente, outros eventos especificam a natureza de cada dígito. Um futuro dígito é primeiro reconhecível como uma condensação longitudinal de mesênquima, que começa cedo a estabelecer uma matriz pré-cartilaginosa. O raio digital inicial em seguida passa por uma segmentação (Fig. 10.26) para formar segmentos de falanges específicos. Cada dígito desenvolve sua própria característica, como determinada pelo número de segmentos de falanges ou pelo seu específico tamanho e forma. A base subjacente para o desenvolvimento da forma digital está apenas começando a ser compreendida.

A forma individual dos dígitos durante muito tempo permaneceu um mistério, mas os novos resultados de pesquisa estão começando a esclarecer alguns aspectos do processo. É agora evidente que a identidade individual dos dígitos não é fixada até relativamente tarde na formação dos membros. A força motriz para a especificação da maioria dos dígitos é o *shh*. A exceção para esta regra é o primeiro dígito (polegar), que forma mesmo em mutantes *shh*^{-/-}. A identidade dos dígitos restantes é determinada pela concentração e pela duração da exposição de suas células ao *shh*. O dígito 2 é formado a partir de células que foram expostas ao *shh*, mas que não produzem o fator de sinalização. Os dígitos 3 a 5 surgem a partir de células que produzem *shh*. O dígito 3, na verdade, é um híbrido. A metade anterior consiste em células que foram expostas, mas não produzem *shh*, enquanto a metade posterior do dígito é composta por células produtoras de *shh*, que foram expostas ao *shh* por um curto período de tempo. Um período mais longo de exposição e uma grande concentração de *shh* é necessária para formar o dígito 4, e o dígito 5 necessita mais tempo ainda de exposição e de concentração de *shh*. O

crescimento dos primórdios individuais dos dígitos é mantido pela produção de FGF-8 pelos remanescentes de AER sobrejacentes das pontas dos primórdios digitais, enquanto a morte celular mediada pelo BMP ocorre no mesênquima interdigital.

Todos os dedos humanos contêm três segmentos de falanges, exceto para os primeiros dígitos (polegar e dedo grande do pé), que consistem em apenas dois segmentos. Raramente, um indivíduo nasce com um polegar trifalângico ([Fig. 10.23B](#)). A causa dos dígitos terem diferentes números de falanges ainda não é compreendida.

Desenvolvimento dos Tecidos dos Membros

Os eventos morfogenéticos descritos anteriormente ocorrem largamente durante as fases iniciais do desenvolvimento dos membros, quando os brotos de membros consistem em uma massa de células mesodérmicas com aparência homogênea recobertas pelo ectoderme. A diferenciação e a histogênese dos componentes teciduais específicos dos membros são eventos do desenvolvimento posteriores que se baseiam no plano morfogenético já estabelecido.

Esqueleto

O esqueleto é o primeiro tecido importante do membro a mostrar sinais evidentes de diferenciação. Sua morfologia macroscópica, normal ou anormal, reflete intimamente os principais eventos formadores dos padrões que dão forma ao membro como um todo. A formação do esqueleto pode primeiramente ser vista como uma condensação das células mesenquimais na porção central da região proximal do broto de membro. Antes mesmo de sofrer a condensação, estas células já estão determinadas para formar a cartilagem, e se forem transplantadas para outros locais ou em culturas, elas se diferenciam apenas em cartilagem. Outras células mesenquimais que normalmente formam o tecido conjuntivo retêm a capacidade de se diferenciar em cartilagem quando são transplantadas para a região central do broto do membro.

O ectoderme do broto de membro exerce um efeito inibitório na diferenciação da cartilagem, pois a cartilagem não se forma na região logo abaixo do ectoderme. No lado dorsal do broto do membro, as células mesenquimais são impedidas de se diferenciar em cartilagem pelo Wnt-7a, produzido pelo ectoderme.

As células condensadas que compõem os agregados pré-cartilaginosos expressam o BMP-2 e BMP-4. À medida que o desenvolvimento do esqueleto continua, sua expressão torna-se progressivamente restrita às células que originam o pericôndrio ou periósteo ao redor dos ossos. As transcrições do BMP-3 são primeiro vistas na cartilagem, e não na pré-cartilagem, mas este fator de crescimento também, no final, fica localizado no pericôndrio. A translocação da expressão destas moléculas de BMP para o pericôndrio reflete seu papel de continuar nas primeiras fases de diferenciação dos tecidos esqueléticos.

Em contraste, o BMP-6 é expresso apenas em áreas de cartilagem madura (hipertrofia) dentro dos ossos dos membros. *Indian Hedgehog*, uma molécula relacionada com shh, também é expressa na mesma região da cartilagem hipertrófica (que é também marcada pela presença de colágeno tipo X), e esta molécula sinalizadora pode induzir a expressão do BMP-6.

A diferenciação do esqueleto cartilaginoso ocorre em uma sequência proximodistal, e em mamíferos as estruturas pós-axiais dos segmentos distais dos membros diferenciam antes das estruturas pré-axiais. Por exemplo, a sequência de formação dos dígitos é a partir do quinto para o primeiro (**Fig. 10.24**). O esqueleto pós-axial do braço é

considerado como úmero, ulna, os dígitos 2 a 5, e seus correspondentes elementos do carpo e metacarpo. A porção pré-axial do broto do membro torna-se progressivamente reduzida durante o crescimento do membro e contribui apenas para o rádio e possivelmente para o primeiro raio digital. Certos defeitos dos membros, às vezes denominados de **hemimelias**, são caracterizados por deficiências dos componentes pré-axiais ou pós-axiais (**Fig. 10.25**).

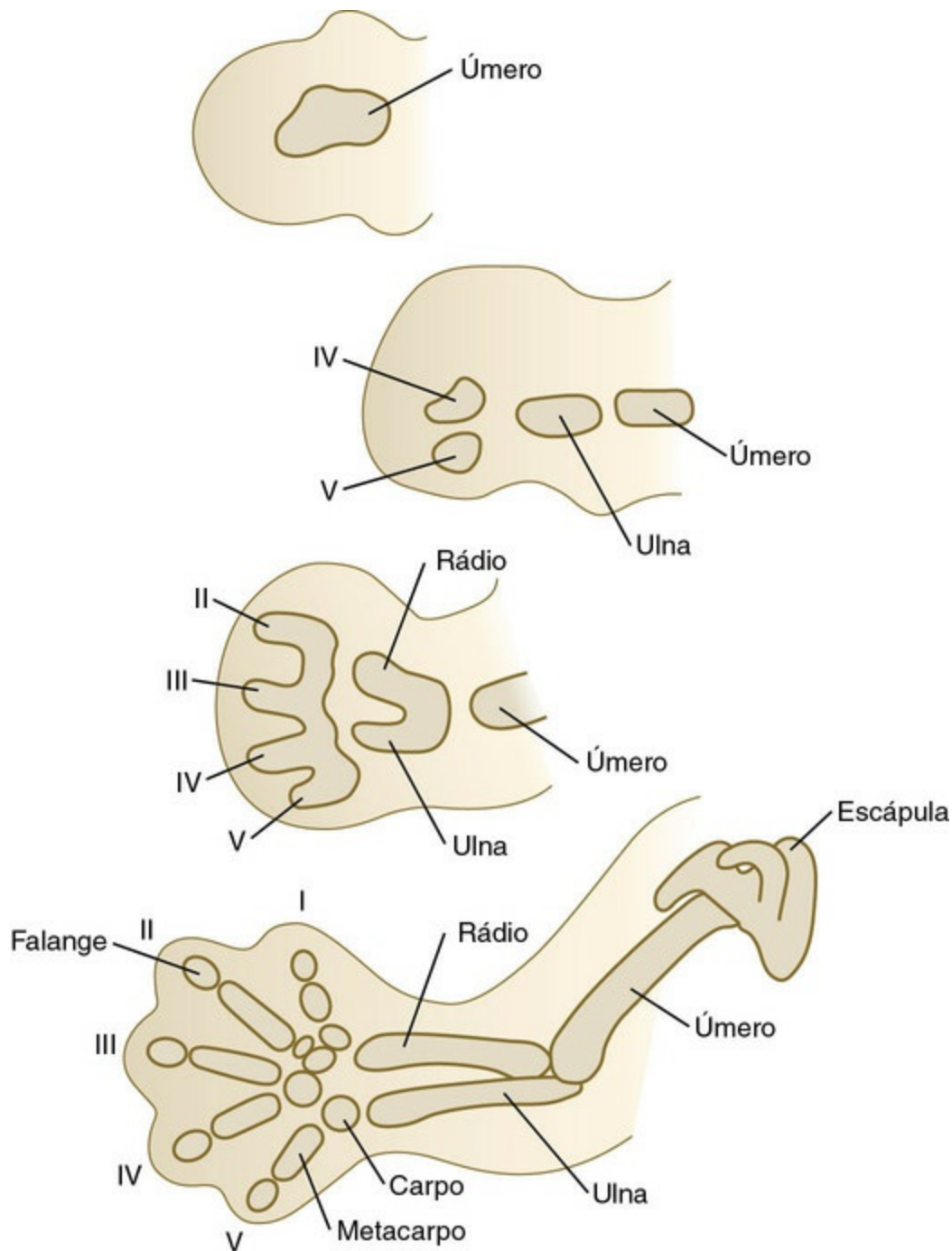


FIG. 10.24 Formação do esqueleto do antebraço de mamífero.

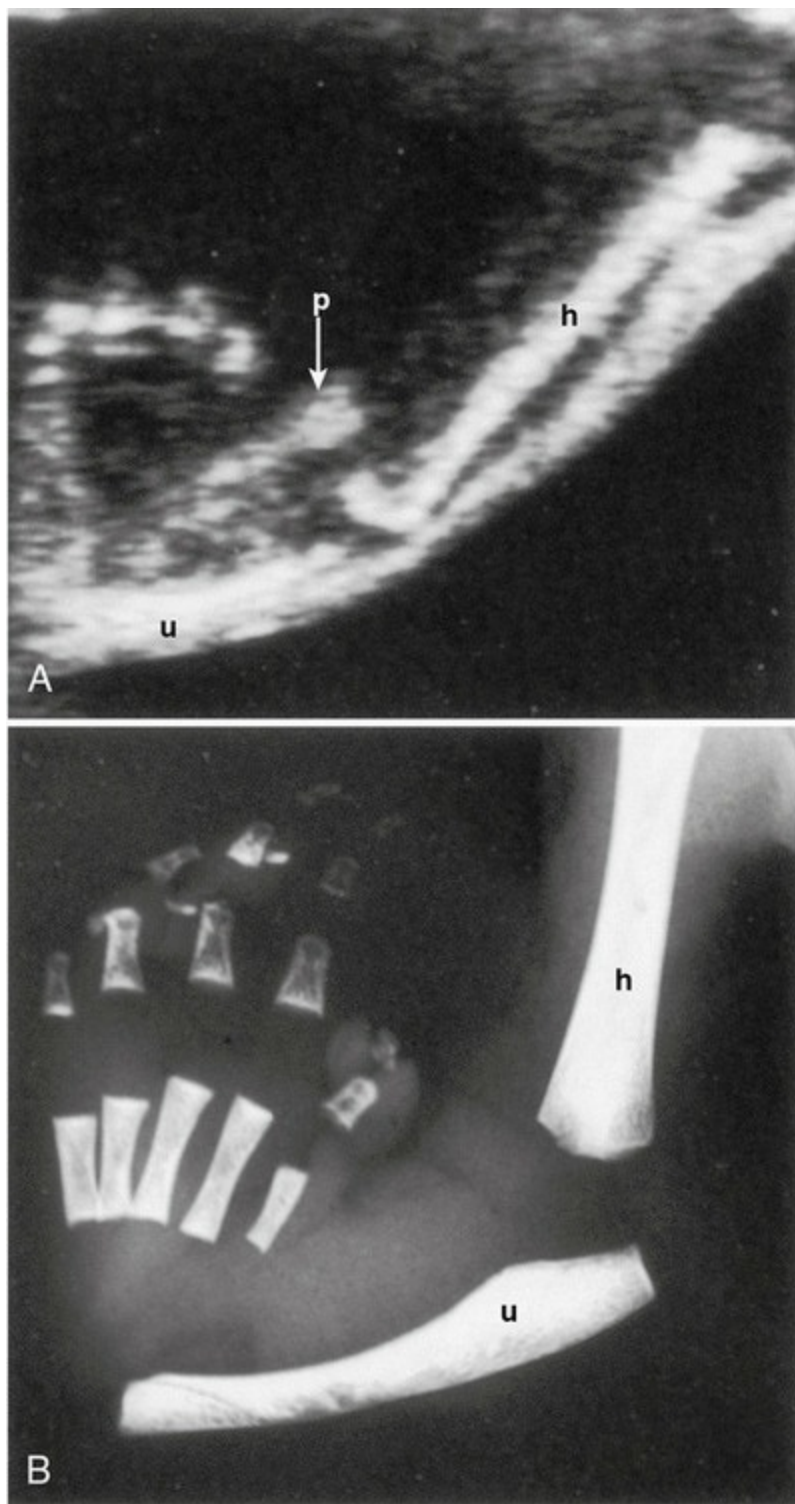


FIG. 10.25 Hemimelia Radial (ausência de rádio) em feto com 27 semanas.

A, Imagem de ultrassom mostrando um polegar (p, *seta*), mas com ausência de rádio. **B**, Imagem de raios X pós-natal confirmando a ausência do rádio. h, úmero; u, ulna. (De Nyberg D and others: Diagnostic Ultrasound of fetal anomalies, St. Louis, 1990, Mosby).

O desenvolvimento da cintura escapular permanece incompletamente investigada, mas trabalhos experimentais em pintos mostrou que a lâmina da escápula é derivada de células do dermomiótomo, enquanto o restante da escápula origina-se do mesoderme lateral. Os três ossos da pelve surgem da placa do mesoderma lateral, sem nenhuma contribuição conhecida dos somitos. Cada um dos ossos da pelve, bem como os dois componentes diferentes que se desenvolvem da escápula, é caracterizado por uma assinatura molecular diferente. Como os ossos dos apêndices são padronizados para se conectar com suas respectivas cinturas é ainda pouco compreendido, mas estudos de

mutantes sugerem que os fatores de transcrição Pbx-1e Pbx-2 desempenham um importante papel a montante.

Um aspecto característico da diferenciação do esqueleto dos membros é a formação de articulações. A formação de articulações ocorre pela divisão transversal das hastes pré-cartilaginosas, ao invés da aposição de dois elementos esqueléticos separados. A formação de articulações é aparente primeiramente quando as faixas transversais das células altamente condensadas atravessam uma haste pré-cartilaginosa (**Fig. 10.26**). A formação da zona de densidade celular é induzida pelo **Wnt-14**, que estimula a formação de **fator de diferenciação de crescimento-5**, um membro da família da BMP, na região da futura articulação. A atividade da BMP, que está fortemente envolvida na formação da cartilagem, deve ser excluída da região da articulação em desenvolvimento. **Noggin**, uma antagonista da BMP, desempenha um papel importante na formação da articulação, pois na sua ausência a BMP é expressa ao longo da região onde a articulação deve se formar, e os raios digitais se desenvolvem em hastes sólidas de cartilagem sem articulações. Os papéis da noggin e da BMP na formação da articulação são muito semelhantes àqueles observados na formação de suturas entre os ossos cranianos ([p. 177](#)).

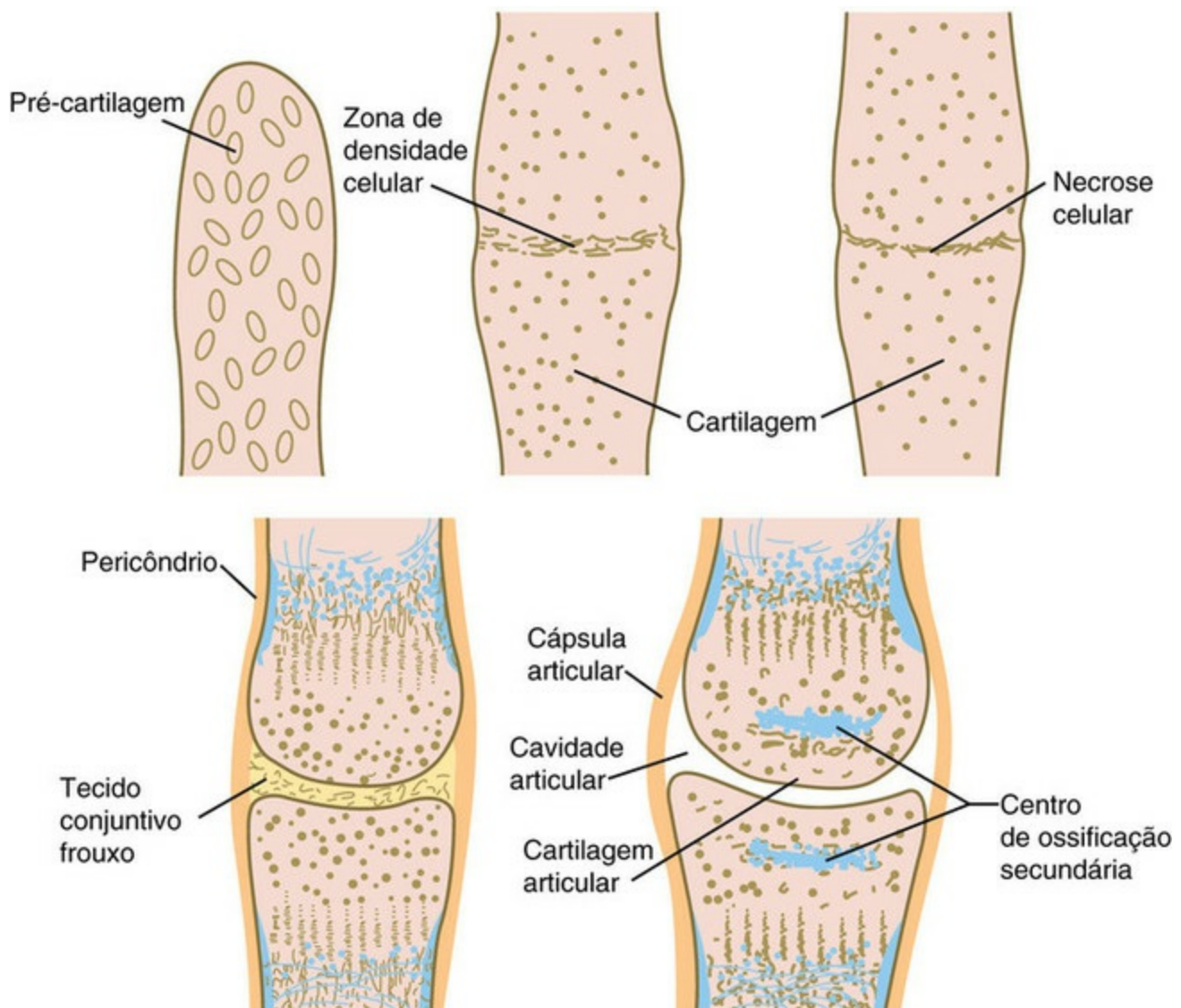


FIG. 10.26 Sequência da formação das articulações nos membros.

A condensação é seguida pela morte celular nas regiões de articulações interfalângicas e a matriz e a secreção do ácido hialurônico mudam na região da futura articulação. Em seguida, os elementos do esqueleto em ambos os lados da articulação formam a cartilagem articular, e uma lacuna preenchida de líquido é criada entre elas. Condensações adicionais das células mesenquimais formam a cápsula articular, ligamentos e tendões. Durante o desenvolvimento posterior, uma atividade muscular é necessária para manter a integridade articular, mas o desenvolvimento inicial da articulação é completamente independente da atividade muscular. Uma família mutante bem conhecida, denominada **braquipodismo**, envolve o encurtamento dos membros e a falta de desenvolvimento de certas articulações, especificamente as articulações interfalângicas. Existem cinco grupos principais de braquidactilia, e cada um contém vários subtipos.

Musculatura

A musculatura dos membros é derivada de células miogênicas que migram para os brotos dos membros muito iniciais da parte ventral do dermomiótomo dos somitos. Cada somito na região do membro contribui com 30 a 100 células migratórias precursoras para a futura musculatura dos membros. Estas células são estimuladas para deixar o somito e migrar em direção ao membro através de estímulos do **fator de dispersão (fator de crescimento hepático)**, que é produzido pelas células proximais da área de formação do membro. Antes de migrar, as células pré-musculares no somito expressam **c-met**, que é um receptor específico para o fator de dispersão. As células pré-miogênicas, que são indistinguíveis morfológicamente de outras células mesenquimais, expressam Pax-3 e espalham por todo o broto do membro. Na mutação **nódoa**, que é caracterizada pela ausência de expressão de Pax-3, as células musculares não preenchem o broto do membro. A migração de células pré-musculares também expressam a molécula **N-caderina** para adesão celular, que é importante na correta distribuição delas por todo o mesênquima do broto de membro. As células pré-musculares que migram mantêm o ritmo com o alongamento do broto do membro, embora as células expressando características de moléculas musculares (p. ex., MyoD) não sejam vistas no mesênquima distal. Alguma evidência experimental sugere que as células premiogênicas não estão presentes no mesênquima distal. A razão pode ser as altas concentrações de BMP no mesênquima distal, que bloqueiam a proliferação de mioblastos e podem mesmo causar a morte destas células. A diferenciação efetiva das células pré-musculares nos músculos dos membros necessita sinais do ectoderme, principalmente do **Wnt-6**. Quando o ectoderme do broto do membro é removido, a cartilagem e o tecido conjuntivo, mas não o músculo, diferenciam-se.

Pouco tempo depois de as condensações dos elementos esqueléticos tomarem forma, as próprias células miogênicas começam a se aglutinar em duas massas comuns de músculos: uma é a precursora dos músculos flexores e a outra dá origem aos músculos extensores. O fator de transcrição **Tcf-4** é expresso por todo o tecido conjuntivo associado às massas musculares. Este tecido conjuntivo é que determina a morfologia dos

músculos individuais, conforme eles tomam forma.

O próximo estágio na formação dos músculos é a divisão das **massas musculares comuns** em precursoras reconhecíveis anatomicamente dos músculos definitivos dos membros. Pouco se sabe sobre os mecanismos que orientam a divisão das massas musculares comuns, embora mais recentemente evidências sugiram que o padrão dos vasos sanguíneos defina os futuros locais das clivagens através da secreção de **fatores de crescimento derivados de plaquetas** e sua ação na formação das bainhas de tecido conjuntivo ao redor dos músculos em formação. A fusão de mioblastos nos miotubos iniciais começa a ocorrer durante este estágio inicial do desenvolvimento dos músculos.

Consideráveis evidências sugerem que as células precursoras miogênicas não apresentam informações intrínsecas que as orientem em sua morfogênese. Pelo contrário, parece que as células miogênicas acompanham as células do tecido conjuntivo que contêm e são efetoras da informação morfogenética necessária para formar músculos anatomicamente corretos. Experiências nas quais foram removidos os somitos normalmente associados ao broto do membro e substituídos por somitos de outro local situado ao longo do eixo do corpo demonstraram que as células miogênicas são morfogeneticamente neutras. A morfogênese muscular é tipicamente normal, mesmo quando as fibras musculares precursoras são derivadas a partir de fontes anormais.

Uma função posterior do fator de transcrição T-box, **Tbx-5 e Tbx-4**, que desempenham papéis importantes na iniciação do desenvolvimento dos membros anteriores e posteriores, respectivamente (p. 193), é a regulação da padronização dos músculos. Mutações destes genes resultam em padrões musculares anormais dos membros.

Dependendo do músculo específico, a migração, a fusão ou o deslocamento dos primórdios musculares podem estar envolvidos na gênese da sua forma final. Em um caso, a morte celular programada geneticamente, a apoptose, é responsável pelo desaparecimento de toda uma camada muscular (o **músculo contraente**) no lado flexor da mão humana. As células miogênicas se diferenciam até o estágio de miotubos; elas acumulam, então, glicogênio e logo degeneram. A camada do músculo contraente está preservada na maioria dos grandes macacos. A razão pela qual ela se degenera na mão humana em uma fase tão tardia da sua diferenciação ainda não é compreendida.

Apesar de os músculos dos membros assumirem sua forma definitiva no embrião muito cedo, eles devem ser submetidos a um crescimento considerável tanto em comprimento quanto na área de sua secção transversal para acompanhar o crescimento geral do embrião. Este crescimento é realizado pela divisão das células satélites (p. 183) e pela fusão de sua progênie com as fibras musculares. Os núcleos das células satélites adicionados aumentam o potencial da fibra muscular para produzir proteínas estruturais e contráteis, que aumentam a área de secção transversal de cada fibra muscular. Acompanhando este acréscimo ao complemento dos núcleos das fibras musculares ocorre seu alongamento pela adição de mais sarcômeros, geralmente nas extremidades das fibras musculares. A formação de novas fibras musculares normalmente cessa no nascimento ou logo depois. Embora os músculos sejam capazes de se contrair no período fetal inicial, suas propriedades fisiológicas continuam a amadurecer até depois do nascimento.

Tendões

Para funcionar adequadamente, os músculos devem se ligar aos ossos por meio de formação de **tendões**. Um tendão é uma faixa de tecido conjuntivo fibroso denso que está ligado ao músculo através da **junção miotendínea** e ao osso através da **entese**, uma estrutura complexa com quatro zonas formando um gradiente desde colágeno tipo I a fibrocartilagem e cartilagem e, por fim, uma união óssea real com o osso.

Os primeiros experimentos mostraram que, quando os somitos adjacentes às regiões formadores de membros foram removidos, os membros desenvolveram-se sem músculos, mas tendões rudimentares apareceram, embora mais tarde tenham se degenerado. Estes experimentos demonstraram que as fibras musculares originam-se a partir do mesoderme somítico, enquanto os tendões originam-se da placa do mesoderma lateral. Mais investigações têm mostrado que todos os tendões não são iguais. Os tendões nos membros, estruturas axiais e na cabeça necessitam condições diferentes para suas formações.

Em geral, três fases estão envolvidas na formação do tendão: (1) indução pelos FGFs, (2) organização inicial, por meio da ação do fator de crescimento transformante- β , e (3) consolidação e diferenciação, que necessitam da expressão de **scleraxis (Scx)**. Os tendões do membro proximal surgem do mesoderme do membro localizado logo abaixo do ectoderme lateral, onde são induzidos pelos FGFs que emanam do ectoderme. Os músculos não são necessários para sua formação inicial, mas as interações com eles são necessárias para as posteriores diferenciações dos tendões. Os longos tendões que conduzem aos dígitos são mais independentes das influências musculares durante os estágios iniciais de suas formações do que os tendões proximais. Os tendões na cabeça originam-se da crista neural do mesênquima craniano, mas como os tendões dos membros, são independentes dos músculos nos estágios iniciais de sua formação. Por outro lado, os tendões da musculatura axial surgem do compartimento **sindétomo** dos somitos e necessitam de uma influência indutiva do miótomo para se formarem.

À medida que a diferenciação do tendão aproxima-se do osso em desenvolvimento, o Scx nas células dos tendões estimula a produção de BMP-4, que, por sua vez, estimula o crescimento do osso ou da crista óssea na qual o tendão se liga. A base molecular para a formação da junção miotendínea permanece obscura. Uma vez que os músculos começam a funcionar e exercer forças mecânicas através de suas contrações, ocorre a diferenciação final do corpo dos tendões e das enteses.

Inervação

Os axônios motores originários da medula espinhal penetram nos brotos dos membros em um estágio inicial do desenvolvimento (durante a quinta semana) e começam a crescer nas massas musculares, dorsal e ventral, antes de elas se dividirem para formar os primórdios dos músculos individuais (**Fig. 10.27**). Estudos com marcadores mostraram existir um alto grau de ordem na projeção dos neurônios motores para os membros. Os neurônios localizados em posições mediais na medula espinhal enviam axônios para a

massa muscular ventral, enquanto os neurônios localizados mais lateralmente suprem a massa muscular dorsal. Da mesma forma, existe uma correlação entre a posição craniocaudal dos neurônios na medula com o padrão anteroposterior da inervação dos músculos dos membros dentro das massas musculares comuns. Por exemplo, os neurônios mais rostrais inervam os primórdios dos músculos mais anteriores.

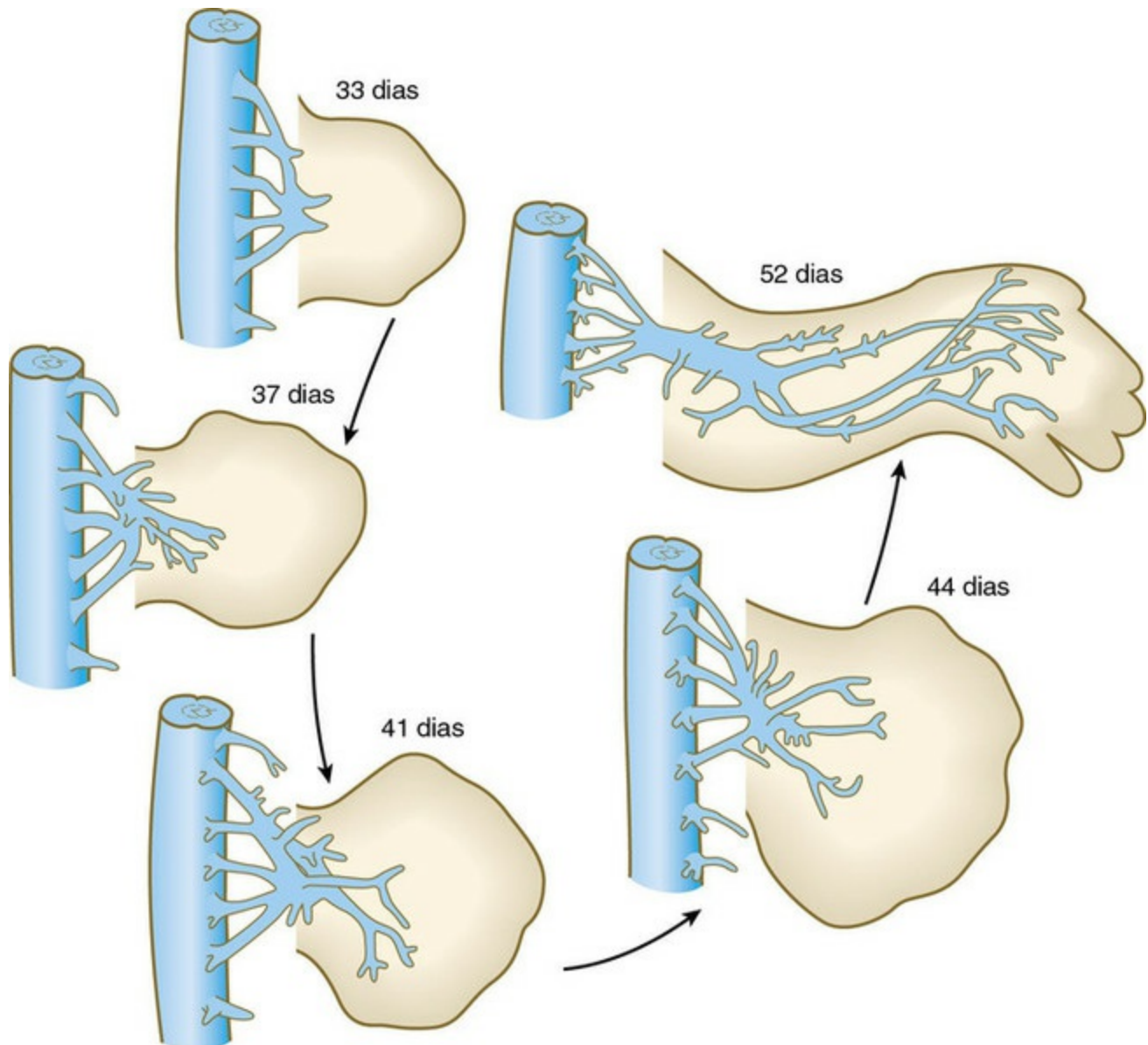


FIG. 10.27 Desenvolvimento do padrão de nervos do membro superior humano. (Baseado em Shinohara H and others: *Acta Anat* 138:265-269, 1990).

Indicações locais situadas na base do broto do membro orientam as vias de penetração das fibras nervosas no broto. Quando um segmento da medula espinhal oposto à área de crescimento do broto do membro é invertido no sentido craniocaudal, os neurônios motores mudam a direção de seu crescimento e penetram no broto em sua posição normal (**Fig. 10.28**). Quando os segmentos maiores da medula espinhal são invertidos e os neurônios estão a distâncias consideráveis do nível do broto, seus axônios não conseguem encontrar o caminho para sua localização normal no broto do membro. Aparentemente, os próprios músculos não fornecem indicações dos alvos específicos

para os axônios em crescimento, pois mesmo quando os primórdios dos músculos são impedidos de se formar, os principais padrões de inervação do membro continuam normais.

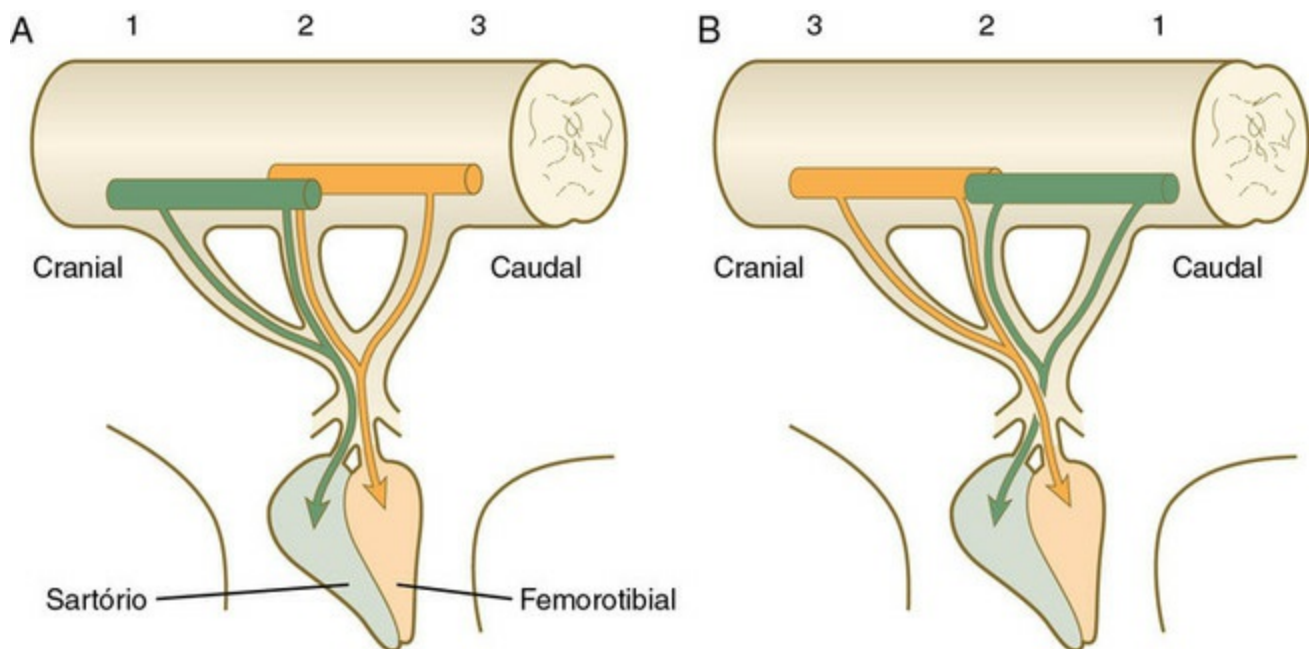


FIG. 10.28 Trajetos seguidos pelos axônios a partir de grupos específicos de neurônios motores na medula espinhal para os músculos dos membros no membro posterior do embrião de galinha.

A, Membro normal. **B**, Após a reversão de três segmentos da medula espinhal do embrião, os axônios que se originam na medula espinhal passam por vias anormais para inervar os músculos a que estavam originalmente destinados. (Adaptado de Brown M and others: *Essentials of neural development*, Cambridge 1990, Cambridge University Press).

Os axônios sensitivos penetram no broto do membro após dos axônios motores. Do mesmo modo, os precursores das células de Schwann provenientes da crista neural estão um pouco atrasados em relação ao crescimento dos axônios motores para o broto do membro. As células da crista neural circundam as fibras motoras e sensitivas para formar os revestimentos dos nervos dos membros. Quando os dígitos se formaram nos membros em desenvolvimento, já estavam estabelecidos os elementos básicos dos padrões gerais da inervação dos membros adultos.

Sistema Vascular

Os primeiros vasos dos brotos derivam das células endoteliais que surgem de vários ramos segmentares da aorta e das veias cardinais e, até certo ponto, dos **angioblastos** (precursores das células endoteliais) decorrentes dos somitos ou endógenos ao mesoderme dos brotos dos membros. Inicialmente, a vascularização dos membros consiste em uma fina rede capilar, mas logo alguns canais sofrem dilatação preferencial, resultando em uma grande artéria central que fornece que supre de sangue o broto do membro (**Fig. 10.29**). A partir da artéria central, o sangue é distribuído para a periferia através de uma malha de capilares e, em seguida, é coletado em um **seio marginal**, que está localizado logo abaixo da crista ectodérmica apical. O sangue no seio marginal drena

para os canais venosos periféricos, os quais o removem para fora do broto do membro.

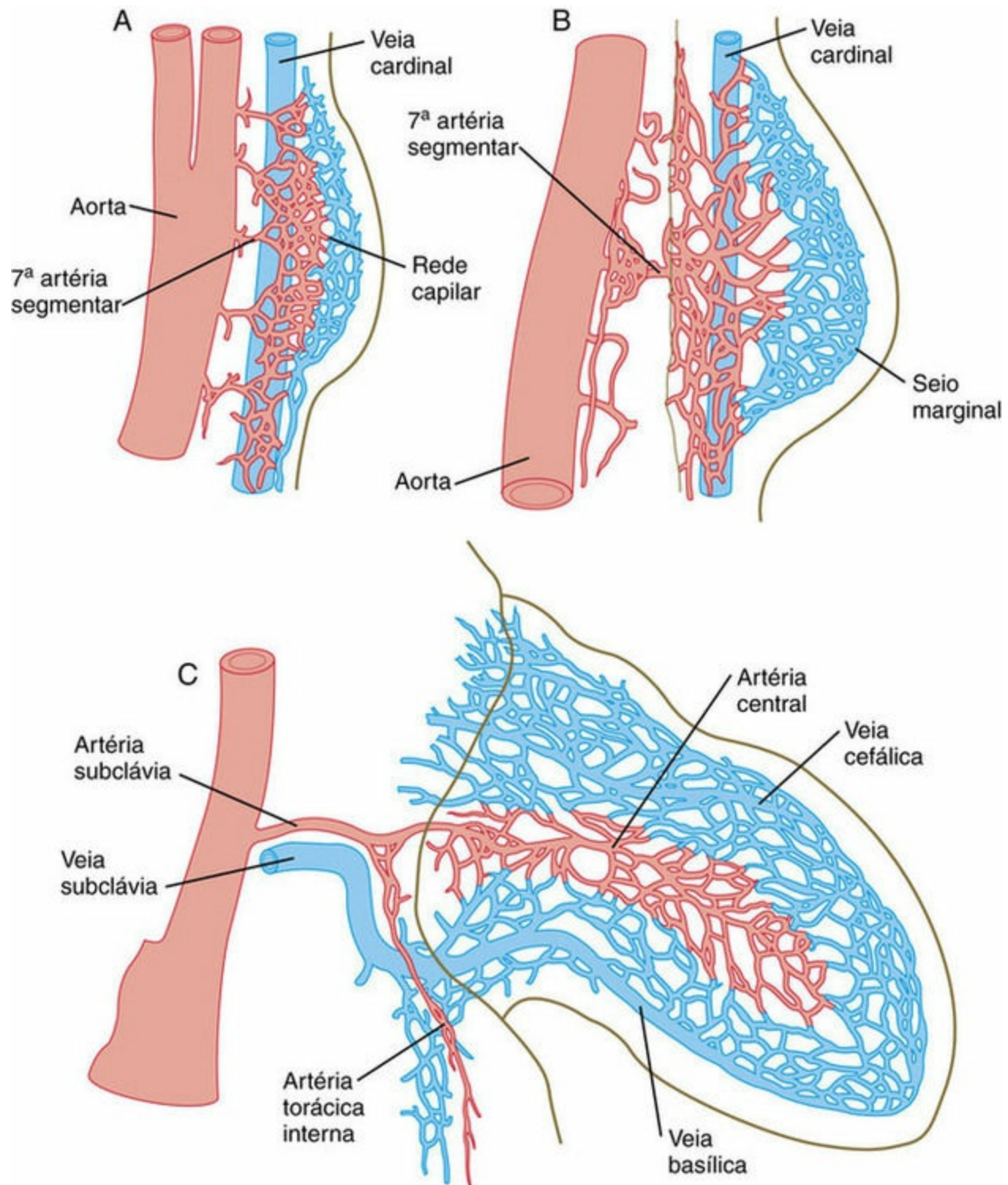


FIG. 10.29 Estágios iniciais do desenvolvimento do padrão vascular do broto de membro de mamíferos.

A, Equivalente a um embrião humano com 4 semanas. **B**, Equivalente a um embrião humano com 5 semanas. **C**, Equivalente a um embrião humano com 6 semanas.

Até mesmo nos brotos dos membros mais iniciais há uma zona periférica de mesoderme avascular com cerca de 100 µm do ectoderme do broto (**Fig. 10.30A**). Esta região avascular persiste até os dígitos começarem a se formar. Os angioblastos estão presentes na zona avascular, mas eles são isolados dos capilares funcionais. Estudos

experimentais têm demonstrado que a proximidade do ectoderme inibe a formação de vasos no mesoderme dos brotos dos membros. Quando o ectoderme é removido, canais vasculares se formam até na superfície do mesoderme do broto, e quando uma parte do ectoderme é colocada profundamente no mesoderme, em torno dele forma-se uma zona avascular (Fig. 10.30B). Os produtos da degradação do ácido hialurônico, que são segregados pelo ectoderme, parecem ser os agentes inibidores.

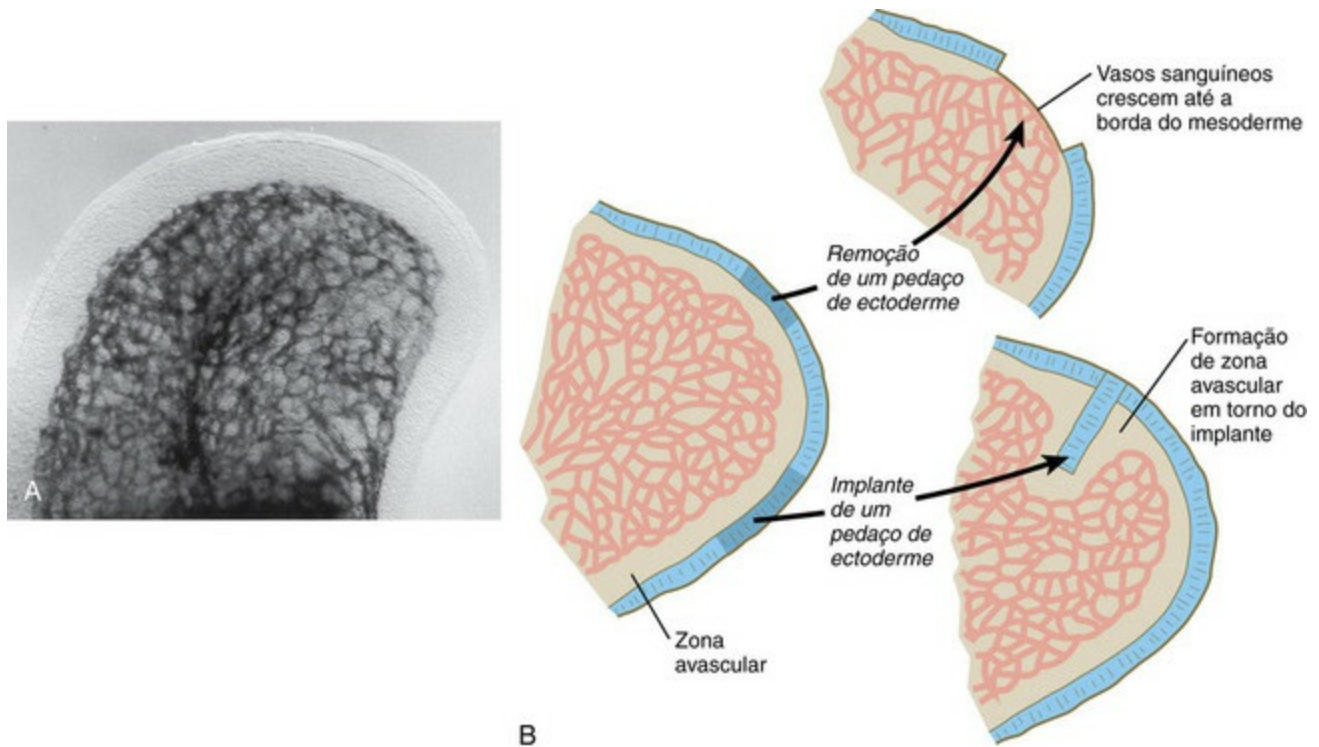


FIG. 10.30 **A**, Fotomicrografia do broto de asa de codorna com vasos sanguíneos injetados com tinta. **B**, Experimentos ilustrando o efeito inibitório do ectoderme do membro sobre a vascularização do mesoderme subjacente. *Esquerda*: Broto de membro normal com uma zona avascular abaixo do ectoderme. *Direita superior*: Depois de remover um pedaço de ectoderme, capilares crescem até a borda do mesoderme na área da remoção. *Direita inferior*: Uma zona avascular aparece em torno de um pedaço de ectoderme implantado. (A, Cortesia de R. Feinberg. Baseado em Feinberg RN, Noden DM: Anat Rec 231:136-144, 1991).

Pouco antes da formação dos esqueletos, zonas avasculares aparecem nas áreas onde se formarão os modelos cartilagosos dos ossos. Não se compreende, ainda, os estímulos para o desaparecimento dos vasos sanguíneos, nem o destino das células endoteliais que estavam presentes nestas regiões.

O padrão dos principais canais vasculares muda constantemente conforme o membro desenvolve, provavelmente a partir da expansão dos canais preferenciais no interior da rede capilar que perfunde a parte distal do membro em desenvolvimento. Com o estabelecimento dos raios digitais, a porção apical do seio marginal se desfaz, mas os canais proximais do seio marginal persistem no adulto como as **veias basílica e cefálica** do braço (Fig. 10.29C).

Grandes mudanças semelhantes ocorrem nos canais arteriais que passam pelo membro em desenvolvimento (Fig. 10.31). Os canais preferenciais ligados à artéria axial primária, finalmente, tornam-se ascendentes, especialmente no antebraço, deixando

assim, a artéria axial primária original como um vaso relativamente pequeno (a **artéria interóssea**) no antebraço.

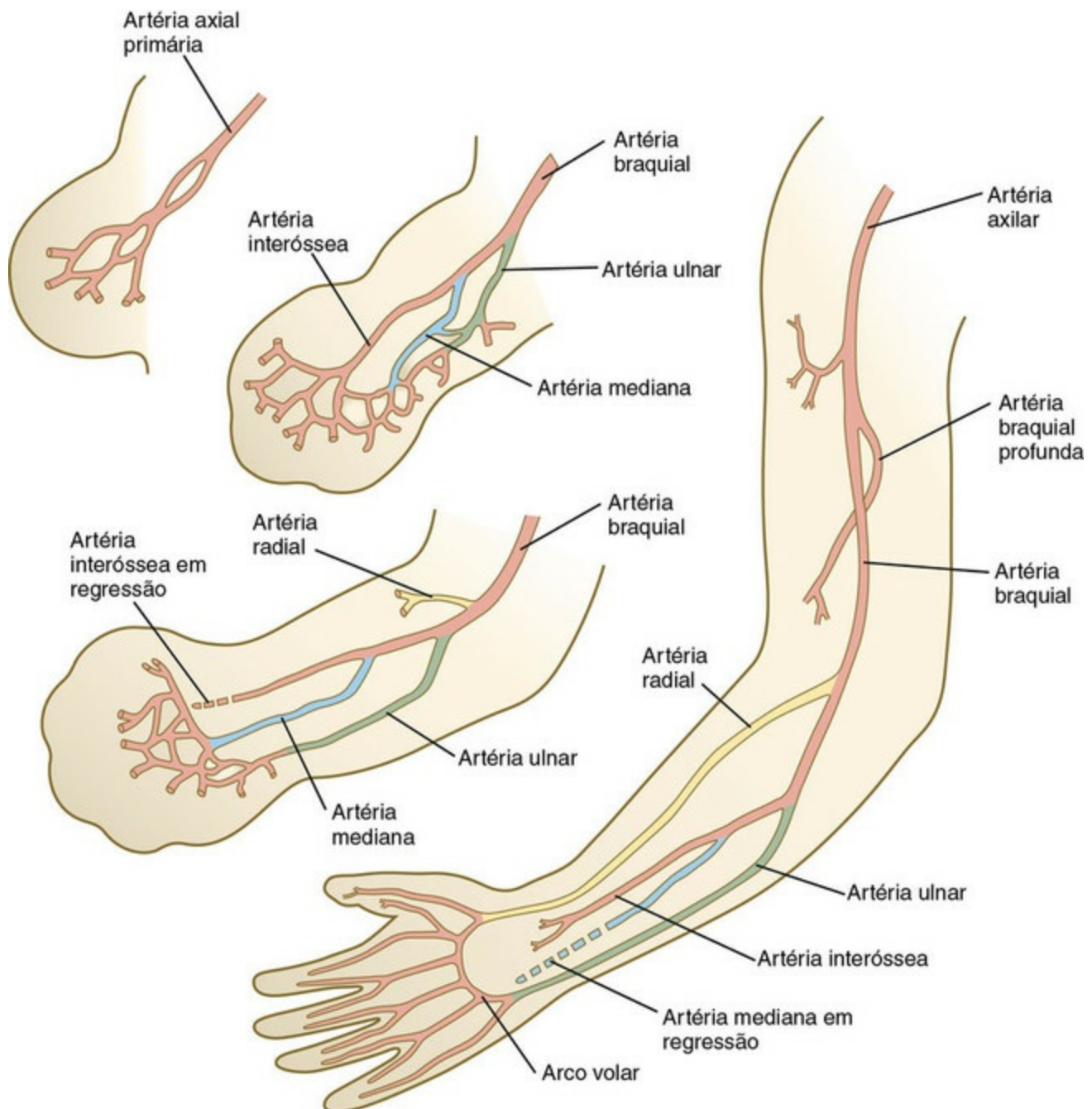


FIG. 10.31 Formação das artérias no braço humano.

A **Correlação Clínica 10.1** discute as anomalias dos membros.

Correlação clínica 10.1 Anomalia dos Membros

Por elas serem tão óbvias, as anomalias dos membros têm atraído a atenção por séculos e têm sido objeto de muitos sistemas de classificação. Os esquemas de classificação mais iniciais baseavam-se somente na morfologia, geralmente a partir do ponto de vista dos cirurgiões ou dos especialistas em reabilitação. Somente em décadas mais recentes tem sido possível atribuir causas genéticas ou mecânicas para algumas

das conhecidas malformações dos membros. A [Tabela 10.2](#) apresenta um resumo dos tipos comuns de defeitos morfológicos dos membros, sendo que muitos deles são resultados de distúrbios do desenvolvimento ainda pouco compreendidos.

Tabela 10.2
Tipos de Estruturas Comuns nas Malformações de Membros

Termo	Descrição
Amelia (ectromelia)	Ausência de um membro inteiro
Acheiria, apodia	Ausência das mãos, pés
Focomelia	Ausência ou encurtamento dos segmentos proximais dos membros
Hemimelia	Ausência das partes dos membros pré-axial e pós-axial
Meromelia	Termo geral para ausência de parte de um membro
Ectrodactilia	Ausência de qualquer número de dedos
Polidactilia	Número excessivo de dedos
Sindactilia	Presença de membrana interdigital
Braquidactilia	Encurtamento dos dedos
Divisão da mão ou pé	Ausência de componentes centrais da mão ou do pé

O número de condições genéticas conhecidas para os defeitos subjacentes do membro é muito grande ([Tabela 10.3](#)). Por exemplo, a partir de 2010, 310 casos clínicos envolvendo a polidactilia foram descritos. Destes, 80 foram associados com mutações em 99 genes. Na maioria dos casos, os meios pelos quais as mutações genéticas são traduzidas em desenvolvimento defeituoso não são bem compreendidos. Um exemplo da complexidade das anomalias dos membros é a **malformação com divisão das mãos e dos pés**, às vezes conhecida como ectrodactilia. Esta malformação é caracterizada por um reduzido número de dedos e uma grande separação entre os dedos anteriores e posteriores ([Fig. 10.32](#)). Mutações de pelo menos 15 genes foram associados com a malformação com divisão das mãos e dos pés, e ela é um componente de pelo menos 25 síndromes distintas que afetam diferentes partes do corpo. Um caminho comum do desenvolvimento que leva à malformação com divisão das mãos e dos pés é a interrupção da porção media da crista ectodérmica apical ou de suas funções através de vários mecanismos finais na formação dos membros.

Tabela 10.3
Algumas Condições Genéticas que Causam Defeitos de Padronização Primária dos Membros

Tipo de Molécula	Gene	Síndrome	Defeito no Membro
Fator de transcrição	<i>GLI-3</i> <i>GLI-3</i> <i>TBX3</i> <i>TBX5</i> <i>HOXA13</i> <i>HOXD13</i> <i>PAX3</i> <i>SOX9</i>	de Greig Pallister-Hall Ulnar-mamária Holt-Oram Mão-pé-genital Simpolidactilia Waardenburg I e III Displasia campomélica	Polidactilia, sindactilia, cefalopolisindactilia Polidactilia posterior Deficiências nos membros superiores e duplicações posteriores Deficiências nos membros superiores e duplicações anteriores Braquidactilia Sindactilia, polidactilia insercional, braquidactilia Sindactilia Ossos longos curvados
Proteínas de sinalização	<i>CDMP1</i> <i>CPMP1</i> <i>SHH</i> <i>SHH, FBLN1</i>	Hunter-Thompson de Grebe Polidactilia pré-axial Polisindactilia	Braquidactilia Braquidactilia grave Dedos extras Membrana interdigital, dedos extras
Proteína receptora	<i>FGFR1 ou FGFR2</i> <i>FGFR2</i> <i>FGFR2</i> <i>DACTYLIN, p63</i> <i>SALL1</i>	de Pfeiffer de Apert Jackson-Weiss Divisão da mão e do pé, ectrodactilia Polegar trifalângico	Braquidactilia, sindactilia Sindactilia Sindactilia, braquidactilia Sindactilia distal, fusão Segmento adicional no polegar

Adaptado de Bamshad M and others: *Pediatr Res* 45:291-299, 1999.



FIG. 10.32 As mãos e os pés de um indivíduo com a malformação da divisão das mãos e dos pés. Neste caso, a condição foi causada por uma mutação no *P63*, um gene supressor de tumor. Em adição à malformação do membro, este paciente também sofria de displasia ectodérmica, caracterizada por defeitos nos esmalte dos dentes e fios de cabelos finos e desgastados. (Cortesia de Piranit N. Kantaputra, Chiang Mai, Thailand).

Algumas das anomalias dos membros mais frequentes têm causas que não envolvem mecanismos clássicos de desenvolvimento. Muitos têm causas mecânicas. As **amputações intrauterinas** por faixas amnióticas, presumivelmente causadas por lacerações do âmnio, podem resultar em perda de parte dos dedos ou mesmo das mãos e dos pés (Fig. 8.16). Outras deformidades, tais como **pé torto** (*talipes equinovarus*), e alguns casos de deslocamentos congênitos, têm sido atribuídos a pressões mecânicas persistentes da parede uterina sobre o feto, particularmente nos casos de **oligoidrâmnio** (Capítulo 7).

Uma deformidade de membro muito rara é a **macromelia** (ou **macroductilia**, ver Fig. 8.17), na qual o tamanho de um membro ou um dedo é muito maior que o normal. Tais anomalias são muitas vezes associadas à neurofibromatose, e a crista neural pode estar envolvida neste defeito.

Caso Clínico

Após uma gravidez e parto normal, uma mulher de 32 anos de idade dá à luz um menino com 3,17 kg que tem a duplicação de seu pé direito ao longo do eixo anteroposterior. Para um único dedo grande esquerdo (hálux) são quatro dedos adicionais dispostos de forma simétrica espelhada a fim de que o padrão dos dedos naquele pé seja 543212345, com o 1 sendo o hálux comum. Dois irmãos mais velhos são normais.

Como poderia se explicar esta malformação na base dos mecanismos do desenvolvimento aprendidos neste capítulo?

Resumo

- Os membros surgem a partir do mesoderme lateral e do ectoderme sobrejacente, sob a influência de um indutor trabalhando através de fatores de transcrição Tbx. O broto inicial do membro é um sistema altamente regulado que pode compensar uma variedade de distúrbios cirúrgicos e, ainda assim, formar um membro normal. Os eixos dos membros são fixados em uma sequência anteroposterior, dorsoventral e proximodistal.
- O mesoderme do broto inicial do membro estimula o ectoderme sobrejacente para formar a crista ectodérmica apical, que estimula o crescimento do membro através da proliferação das células mesodérmicas subjacentes. O FGF-4 e FGF-8 são secretados pela crista apical e podem induzir o crescimento na ausência da crista. A morfogênese geral do membro é determinada pelas propriedades do mesoderme, enquanto o ectoderme atua em um sentido mais permissivo.
- A morte celular constitui um mecanismo importante no desenvolvimento normal do membro. Regiões de morte celular programada incluem a região axilar e os espaços interdigitais.
- Uma ZAP localizada no mesoderme posterior atua como um sinalizador biológico e desempenha um papel importante na organização anteroposterior do membro pela liberação de shh. O Wnt-7a que é secretado pelo ectoderme dorsal, é o organizador da dorsoventralidade no esboço do membro. De acordo com o conceito da informação posicional, as células do membro em desenvolvimento são expostas aos sinais de posição (p. ex., o sinal da ZAP) que lhes permite determinar a sua posição relativa dentro do broto do membro. As células processam esta informação e diferenciam-se em conformidade. O controle proximodistal da morfogênese pode residir na zona de progresso, uma faixa estreita de mesoderme situada abaixo da AER.
- Os dígitos de 2 a 5 formam-se na base de seu aumento à exposição ao shh (tempo e concentração), enquanto a formação do primeiro dígito é independente do shh.
- O ácido retinoico exerce um efeito profundo sobre a morfogênese do membro e pode causar a formação de um membro supranumerário quando aplicado à margem anterior do broto do membro, mas seu papel exato no desenvolvimento permanece obscuro. A expressão de uma variedade de genes contendo homeobox segue padrões bem definidos no desenvolvimento normal dos membros. Alguns padrões de expressão gênica são profundamente alterados em membros tratados com ácido retinoico.
- O esqueleto dos membros surge do mesoderme da placa lateral. O ectoderme do broto do membro inibe a formação de cartilagem nas células mesodérmicas situadas imediatamente abaixo dele. Isto poderia explicar a razão pela qual o esqueleto dos membros dos vertebrados constitui forma-se em uma posição central.
- Os músculos dos membros surgem a partir de células derivadas do mesoderme dos somitos. Estas células expressam Pax-3 durante sua migração para o broto do membro. As células miogênicas formam primeiro as massas comuns, dorsal e ventral, que, mais tarde, se dividem formando os primórdios dos músculos individuais. O controle

morfogenéticos dos músculos está no tecido conjuntivo associado e não nas próprias células musculares. Estágios mais avançados de desenvolvimento muscular podem envolver a morte celular, a fusão de primórdios do músculo e o deslocamento de primórdios do músculo para outras áreas.

Os tendões surgem do mesoderme da placa lateral e inicialmente formam-se independentemente dos músculos. Mais tarde, a diferenciação dos tendões necessita de interações com os músculos que se contraem.

Os nervos crescem no boto do membro em desenvolvimento e se associam às massas musculares comuns quando estas se dividem em músculos individuais. Indicações locais são importantes para orientar os axônios em crescimento para dentro do membro em formação.

A vascularização dos esboços dos membros surge a partir de células que saem da aorta e das veias cardinais, assim como de células mesodérmicas endógenas. O padrão vascular inicial consiste em uma artéria central, que drena para um seio marginal periférico e depois para os canais venosos periféricos. Não se formam vasos sanguíneos logo abaixo do ectoderme nem nas regiões centrais formadoras de cartilagem.

As anomalias dos membros podem ocorrer como resultado de mutações genéticas, efeitos de drogas, perturbações nas interações teciduais e efeitos puramente mecânicos.

Questões de Revisão

1. Qual das seguintes moléculas desempenha um papel importante na determinação do eixo dorsoventral do desenvolvimento do membro?
A Msx-1
B Wnt-7a
C Hoxd-13
D Pax-1
E FGF-8
2. Que molécula está associada à migração das células miogênicas em direção aos brotos dos membros a partir dos somitos?
A Shh
B BMP-7
C FGF-4
D Pax-3
E En-1
3. Qual é a principal função da AER?
A Estimular o crescimento do broto do membro
B Configurar o eixo anteroposterior do broto do membro
C Determinar as características específicas dos apêndices ectodérmicos do membro
D Determinar o padrão do crescimento interno neural no membro
E Atrair o plexo subcutâneo de capilares no broto do membro
4. No desenvolvimento do membro o resultado do gene *sonic hedgehog* (shh) é produzido no (a):
A Zona de progresso
B Região de morte celular interdigital
C ZAP
D AER
E Massa muscular comum
5. O tecido conjuntivo do membro origina-se a partir do(a):
A Mesoderme paraxial

B Crista neural

C Mesoderme intermediário

D Mesoderme somítico

E Mesoderme lateral

6. A formação dos pés tortos (*talipes equinovarus*) está associada a:

A Um ZAP deslocado

B Migração celular defeituosa dos somitos

C Talidomida

D Oligoidrânio

E Um defeito da crista neural

7. Uma criança, cuja mãe sofreu a amostragem de vilo corial durante a gravidez, nasceu com as pontas dos dois dedos ausentes. Qual foi a possível causa?

8. Uma mulher que durante a gravidez foi submetida à amniocentese deu à luz uma criança com o polegar duplicado. Qual a possível causa?

9. Quando os somitos perto de uma região de formação de membros são experimentalmente removidos, os membros formam-se sem músculos. Por quê?

10. Uma criança nasce com os dedos com membranas (sindactilia). Qual é a razão para esta anormalidade?

Referências

- Ahn, S., Joyner, A. L. Dynamic changes in the response of cells to positive hedgehog signaling during mouse limb patterning. *Cell*. 2004; 118:505–516.
- Basel, D., Kilpatrick, M. W., Tsipouras, P. The expanding panorama of split hand foot malformation. *Am J Med Genet A*. 2006; 140A:1359–1365.
- Bastida, M. F., Ros, M. A. How do we get a perfect complement of digits? *Curr Opin Genet Dev*. 2008; 18:374–380.
- Biesecker, L. G. Polydactyly: how many disorders and how many genes? 2010 update. *Dev Dyn*. 2011; 240:931–942.
- Brunet, L. J., et al. Noggin, cartilage morphogenesis, and joint formation in the mammalian skeleton. *Science*. 1998; 280:1455–1457.
- Butterfield, N. C., McGlinn, E., Wicking, C. The molecular regulation of vertebrate limb patterning. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 90:319–341.
- Capellini, T. D., Zappavigna, V., Selleri, L. Pbx homeodomain proteins: TALEnted regulators of limb patterning and outgrowth. *Dev Dyn*. 2011; 240:1063–1086.
- Čihák, R. Ontogenesis of the skeleton and intrinsic muscles of the human hand and foot. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 1972; 46:1–194.
- Cooper, K. L., et al. Initiation of proximal-distal patterning in the vertebrate limb by signals and growth. *Science*. 2011; 332:1083–1086.
- DeLaurier, A., Schweitzer, R., Logan, M. *Pitx 1* determines the morphology of muscle, tendon, and bones of the hindlimb. *Dev Biol*. 2006; 299:22–34.
- Duboc, V., Logan, M. P.O. Regulation of limb bud initiation and limb-type morphology. *Dev Dyn*. 2011; 240:1017–1027.
- Duijf, P. H.G., van Bokhoven, H., Brunner, H. G. Pathogenesis of split-hand/split-foot malformation. *Hum Mol Genet*. 2003; 12:R51–R60.
- Dylevsky, I. Connective tissue of the hand and foot. *Acta Univ Carol Med Monogr*. 1988; 127:1–195.
- Dylevsky, I. Growth of the human embryonic hand. *Acta Univ Carol Med Monogr*. 1986; 114:1–139.
- Feinberg, R. N., Noden, D. M. Experimental analysis of blood vessel development in the avian wing bud. *Anat Rec*. 1991; 231:136–144.
- Fernández-Terán, M. A., Hinchliffe, J. R., Ros, M. A. Birth and death of cells in limb development: a mapping study. *Dev Dyn*. 2006; 235:2521–2537.
- Geetha-Loganathan, P., et al. Ectodermal Wnt-6 promotes Myf-5 dependent avian limb myogenesis. *Dev Biol*. 2005; 288:221–233.
- Goodman, F. R. Limb malformations and the human *Hox* genes. *Am J Med Genet*. 2002; 112:256–265.

- Harfe, B. D. Keeping up with the zone of polarizing activity: new roles for an old signaling center. *Dev Dyn.* 2011; 240:915–919.
- Harrison, R. G. On relations of symmetry in transplanted limbs. *J Exp Zool.* 1921; 32:1–136.
- Hasson, P. “Soft” tissue patterning: muscles and tendons of the limb take form. *Dev Dyn.* 2011; 240:1100–1107.
- Kantraputra, P. N., Matangkasombut, O., Sripathomsawat, W. Split hand-split foot-ectodermal dysplasia and amelogenesis imperfecta with *TP63* mutation. *Am J Med Genet A.* 2011; 158A:188–192.
- King, M., et al. T-genes and limb bud development. *Am J Med Genet A.* 2006; 140A:1407–1413.
- Laufer, E., et al. Expression of radical fringe in limb-bud ectoderm regulates apical ectodermal ridge formation. *Nature.* 1997; 386:366–373.
- Minguillon, C., Del Buono, J., Logan, M. P. *Tbx5* and *Tbx4* are not sufficient to determine limb-specific morphologies but have common roles in initiating limb outgrowth. *Dev Cell.* 2005; 8:75–84.
- Mrázková, O. Blood vessel ontogeny in upper extremity of man as related to developing muscles. *Acta Univ Carol Med Monogr.* 1986; 115:1–114.
- Murchison, N. D., et al. Regulation of tendon differentiation by scleraxis distinguishes force-transmitting tendons from muscle-anchoring tendons. *Development.* 2007; 134:2697–2708.
- Naiche, L. A., Papaioannou, V. E. *Tbx4* is not required for hindlimb identity or post-bud hindlimb outgrowth. *Development.* 2007; 134:93–103.
- Nissim, A., et al. Regulation of *Gremlin* expression in the posterior limb bud. *Dev Biol.* 2006; 299:12–21.
- Provot, S., Schipani, E. Molecular mechanisms of endochondral bone development. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 328:658–665.
- Robert, B., Lallemand, Y. Anteroposterior patterning in the limb and digit specification: contribution of mouse genetics. *Dev Dyn.* 2006; 235:2337–2352.
- Rodriguez-Guzman, M., et al. Tendon-muscle crosstalk controls muscle bellies morphogenesis, which is mediated by cell death and retinoic acid signaling. *Dev Biol.* 2007; 302:267–280.
- Rodriguez-Niedenfuehr, M., et al. Development of the arterial pattern in the upper limb of staged human embryos: normal development and anatomical variations. *J Anat.* 2001; 199:407–417.
- Roselló-Díez, A., Ros, M. A., Torres, M. Diffusible signals, not autonomous mechanisms, determine the main proximodistal limb subdivision. *Science.* 2011; 332:1086–1088.
- Rubin, L., Saunders, J. W. Ectodermal-mesodermal interactions in the growth of limb buds in the chick embryo: constancy and temporary limits of the ectodermal induction. *Dev Biol.* 1972; 28:94–112.
- Saito, D., et al. Level-specific role of paraxial mesoderm in regulation of *Tbx5/Tbx4* expression and limb initiation. *Dev Biol.* 2006; 292:79–89.
- Saunders, J. W. The proximodistal sequence of origin on the parts of the chick wing and the role of the ectoderm. *J Exp Zool.* 1948; 108:363–403.

- Saunders, J. W., Gasseling, M. T. Ectodermal-mesenchymal interactions in the origin of limb symmetry. In: Fleischmajer R., Billingham R.E., eds. *Epithelialmesenchymal interactions*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1968:78–97.
- Scherz, P. J., et al. The limb bud Shh-FGF feedback loop is terminated by expansion of former ZPA cells. *Science*. 2004; 305:396–399.
- Schweitzer, R., Zelzer, E., Volk, T. Connecting muscles to tendons: tendons and musculoskeletal development in flies and vertebrates. *Development*. 2010; 137:2807–2817.
- Shinohara, H., et al. Development of innervation patterns in the upper limb of staged human embryos. *Acta Anat*. 1990; 138:265–269.
- Stricker, S., Mundlos, S. Mechanisms of digit formation: human malformation syndromes tell the story. *Dev Dyn*. 2011; 240:990–1004.
- Swett, F. H. Determination of limb-axes. *Q Rev Biol*. 1937; 12:322–339.
- Tabin, C., Wolpert, L. Rethinking the proximodistal axis of the vertebrate limb in the molecular era. *Genes Dev*. 2007; 21:1433–1442.
- Talamillo, A., et al. The developing limb and the control of the number of digits. *Clin Genet*. 2005; 67:143–153.
- Tarchini, B., Duboule, D. Control of *Hoxd* genes' collinearity during early limb development. *Dev Cell*. 2006; 10:93–103.
- Theil, T., et al. *Gli* genes and limb development. *Cell Tissue Res*. 1999; 296:75–83.
- Tickle, C. Making digit patterns in the vertebrate limb. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006; 7:45–53.
- Toser, S., et al. Involvement of vessels and PDGFB in muscle splitting during chick limb development. *Development*. 2007; 134:2579–2591.
- Towers, M., Tickle, C. Growing models of vertebrate limb development. *Development*. 2009; 136:179–190.
- Wang, G., Scott, S. A. Independent development of sensory and motor innervation patterns in embryonic chick hindlimbs. *Dev Biol*. 1999; 208:324–336.
- Wilkie, A. O.M., et al. FGFs, their receptors, and human limb malformations: clinical and molecular correlations. *Am J Med Genet*. 2002; 112:266–278.
- Zákány, J., Duboule, D. *Hox* genes in digit development and evolution. *Cell Tissue Res*. 1999; 296:19–25.
- Zákány, J., Kmita, M., Duboule, D. A dual role for *Hox* genes in limb anterior-posterior asymmetry. *Science*. 2004; 304:1669–1672.
- Zeller, R., López-Ríos, J., Zuniga, A. Vertebrate limb bud development: moving towards integrative analysis of organogenesis. *Nat Rev Genet*. 2009; 10:845–858.
- Zeller, R. The temporal dynamics of vertebrate limb development, teratogenesis and evolution. *Curr Opin Genet Dev*. 2010; 20:384–390.
- Zwilling, E. Limb morphogenesis. *Adv Morphog*. 1961; 1:301–330.

¹Devido às diferentes convenções no uso do termo axial, alguns embriologistas humanos consideram uma exceção para a terminologia axial apresentada aqui. Especificamente, de acordo com a estrita terminologia humana, anterior significa “ventral”, e posterior significa “dorsal”. No entanto, a terminologia axial utilizada neste capítulo (anterior significa “cranial”, e posterior significa “caudal”) é tão usualmente empregada na literatura embriológica experimental e comparada que um estudante, referindo-se à literatura original no campo do desenvolvimento do membro, poderia ficar confuso em usar a terminologia axial humana.

Sistema Nervoso

Muitos processos fundamentais do desenvolvimento estão envolvidos na formação do sistema nervoso. Alguns destes dominam certos estágios da embriogênese; outros ocorrem apenas em momentos limitados e em localizações restritas. Os principais processos estão descritos abaixo:

1. **Indução**, incluindo a indução primária do sistema nervoso pelo notocorda adjacente e induções secundárias guiadas pelo próprio tecido neural.
2. **Proliferação**, primeiro como uma resposta das células neuroectodérmicas à indução primária e mais tarde para constituir um número crítico de células para, virtualmente, todos os aspectos da morfogênese do sistema nervoso.
3. **Formação de padrão**, no qual as células respondem a informações genéticas ou ambientais para a formação das subdivisões fundamentais do sistema nervoso.
4. **Determinação** da identidade de tipos específicos de células neuronais ou gliais.
5. **Comunicação intercelular** e adesão de células afins.
6. **Migração celular**, da qual uma variedade de padrões distintos é encontrada no sistema nervoso.
7. **Diferenciação celular** de células neuronais e gliais.
8. Formação de conexões específicas ou **sinapses** entre as células.
9. **Estabilização** ou **eliminação** de conexões interneuronais específicas, algumas vezes associada a episódios de morte celular em massa de neurônios não conectados.
10. Progressivo **desenvolvimento de padrões integrados** de função neuronal, que resulta em movimentos reflexos coordenados.

Estabelecimento do Sistema Nervoso

Como descrito no [Capítulo 5](#), a indução primária do sistema nervoso resulta na formação de uma **placa neural** ectodérmica espessa recobrando o notocorda. Grande parte do ectoderme dorsal nos embriões em gastrulação produz a proteína de sinalização **proteína morfogenética óssea 4 (BMP-4)**, a qual inibe o ectoderme dorsal de formar tecido neural. Ao invés de enviar sinais positivos para o ectoderme sobrejacente, os indutores neurais, **noggin** e **cordina**, bloqueiam a influência inibitória do BMP-4 e permitem que o ectoderme dorsal forme tecido neural (a placa neural [[Fig. 5.8](#)]).

Logo após a indução neural, sinais adicionais do notocorda e das regiões organizadoras da cabeça (placa precordial e endoderme visceral anterior) resultam na expressão do fator de transcrição **Otx-2** na região do prosencéfalo-mesencéfalo e **Gbx2** na região do rombencéfalo. O limite de expressão entre estes dois fatores de transcrição forma o **organizador ístmico**. As moléculas sinalizadoras **fator de crescimento de fibroblastos-8 (FGF-8)** e **Wnt-1** se difundem a partir deste limite e são essenciais na criação de padrão para formar o mesencéfalo e o rombencéfalo. Então, sob a influência de combinações específicas dos genes **Hox** e outros fatores de transcrição, o rombencéfalo sofre uma segmentação altamente regular em **rombômeros**, a qual prenuncia a organização geral de toda a região facial e cervical ([Fig. 11.12](#)).

O tubo neural, que é a manifestação morfológica dos estágios iniciais no estabelecimento do sistema nervoso, é uma estrutura proeminente. Em um humano, ele domina a extremidade cefálica do embrião ([Fig. 6.1](#)). Este capítulo descreve como o tubo neural se desenvolve nos principais componentes morfológicos e funcionais do sistema nervoso maduro.

Formação Inicial do Sistema Nervoso

O fechamento do tubo neural ocorre primeiro na região onde os primeiros somitos aparecem; o fechamento se espalha cranial e caudalmente (Fig. 6.1). As regiões não fusionadas do tubo neural são conhecidas como **neuróporos cranial e caudal**. Mesmo antes do fechamento dos neuróporos (24 dias de gestação para o neuróporo cranial e 26 dias de gestação para o neuróporo caudal), algumas subdivisões fundamentais do sistema nervoso em formação inicial tornam-se evidentes. A futura medula espinhal e o encéfalo são reconhecíveis e, dentro do encéfalo, o encéfalo anterior (**prosencefalo**), encéfalo médio (**mesencefalo**) e encéfalo posterior (**rombencefalo**) podem ser distinguidos (Fig. 11.1A).

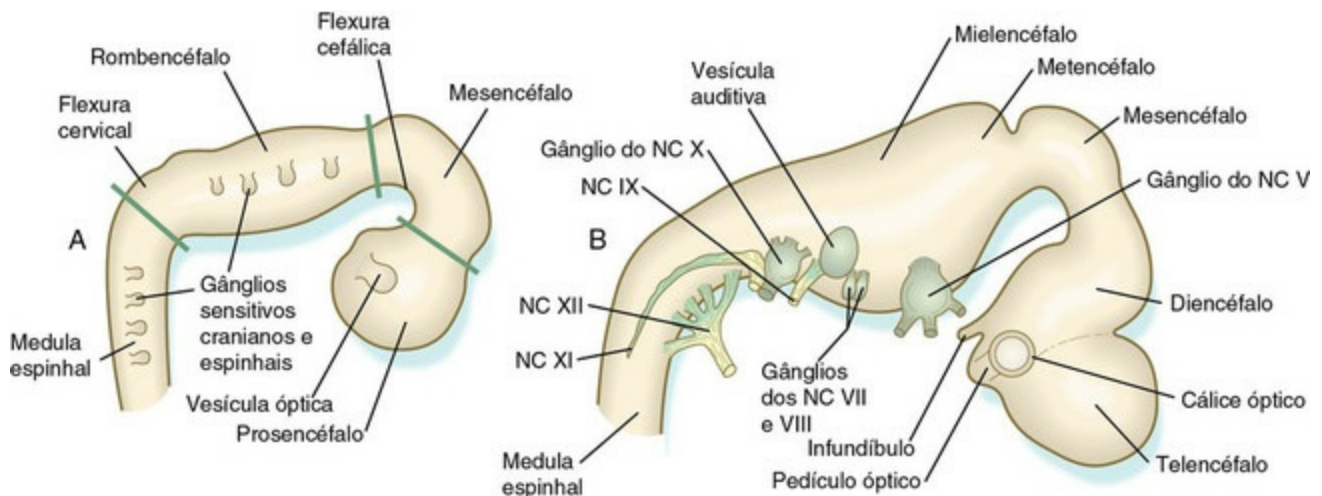


FIG. 11.1 Anatomia básica do encéfalo humano com três regiões (A) e cinco regiões (B).

Uma força proeminente na moldagem do sistema nervoso inicial é o dobramento geral da extremidade cefálica do embrião em formato de “C”. Associado a este dobramento está o aparecimento, pelo final da terceira semana, de uma **flexura cefálica** proeminente no encéfalo ao nível do mesencefalo (Fig. 11.1A). Logo, o encéfalo quase se dobra sobre si mesmo na flexura cefálica. No início da quinta semana, a **flexura cervical** aparece no limite entre o rombencefalo e a medula espinhal.

Pela quinta semana, o encéfalo que originalmente estava subdividido em três regiões, agora se torna subdividido em cinco regiões (Fig. 11.2; Fig. 11.1B). O prosencefalo dá origem ao **telencefalo** (extremidade cranial do encéfalo), com evaginações laterais proeminentes, que finalmente formam os hemisférios cerebrais e ao **diencefalo**, mais caudal. O diencefalo é prontamente reconhecido devido às **vesículas ópticas** laterais proeminentes que se estendem de suas paredes laterais. O mesencefalo, que é bruscamente dobrado pela flexura cefálica, permanece não dividido e tubular em sua estrutura geral. O teto do rombencefalo torna-se muito delgado e há indícios precoces da subdivisão do rombencefalo em **metencefalo** e em **mielencefalo**, mais caudal. Estas cinco subdivisões do encéfalo inicial representam uma organização fundamental que persiste

até a idade adulta. Muitos componentes estruturais e funcionais adicionam camadas de complexidade ao encéfalo ao longo das muitas próximas semanas de vida embrionária.

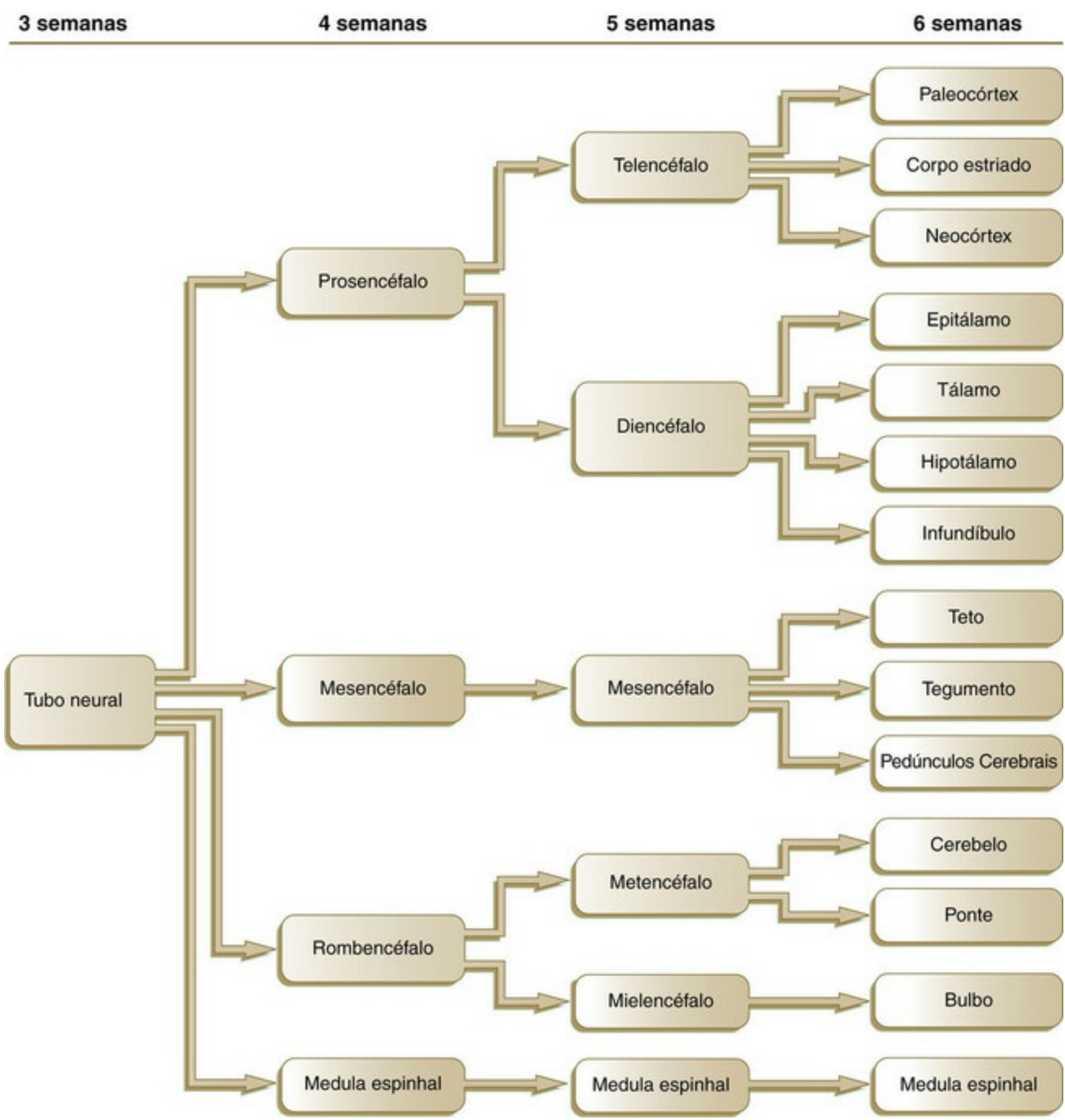


FIG. 11.2 Níveis crescentes de complexidade do encéfalo humano em desenvolvimento.

Histogênese Dentro do Sistema Nervoso Central

Proliferação Dentro do Tubo Neural

Pouco após a indução, a placa neural em espessamento e o tubo neural inicial se organizam em um epitélio pseudoestratificado (**Fig. 11.3**). Neste tipo de epitélio, os núcleos parecem estar localizados em várias camadas separadas no interior das células neuroepiteliais alongadas. Os núcleos realizam extensas mudanças de posição dentro do citoplasma das células neuroepiteliais.

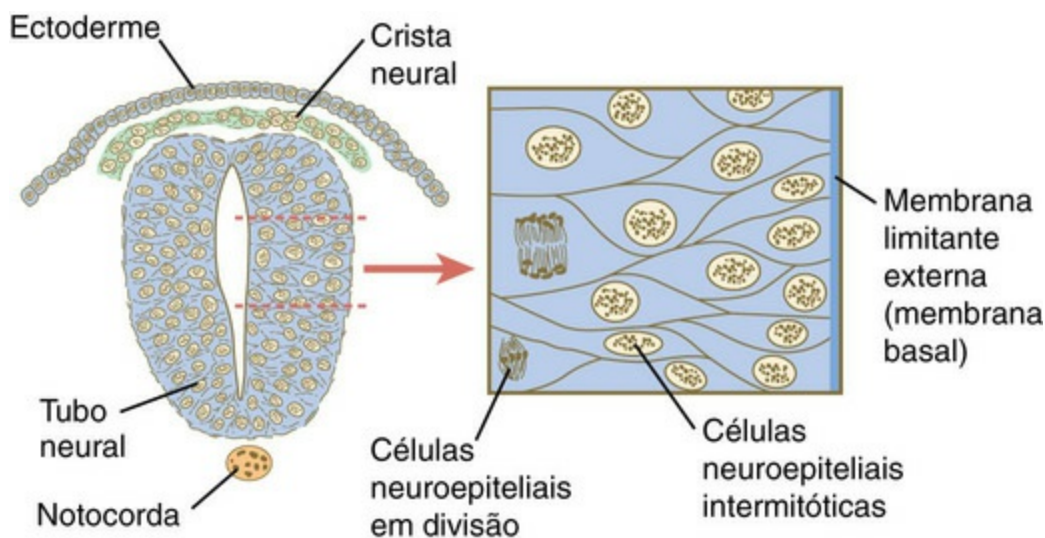


FIG. 11.3 *Esquerda*, Corte transversal através do tubo neural em desenvolvimento inicial. *Direita*, Maior aumento de um segmento da parede do tubo neural.

As células neuroepiteliais são caracterizadas por um alto grau de atividade mitótica, e a posição dos núcleos dentro do tubo neural e os seus estágios no ciclo mitótico estão intimamente correlacionados (**Fig. 11.4**). A síntese do DNA ocorre nos núcleos localizados próximos à **membrana limitante externa** (a lâmina basal que reveste o tubo neural). Conforme estes núcleos se prepararam para entrar em mitose, eles migram dentro do citoplasma em direção à luz do tubo neural, onde eles sofrem divisão mitótica. A orientação do fuso mitótico durante esta divisão prevê o destino das células-filhas. Se a placa metafásica (plano de clivagem) é perpendicular à superfície apical (interna) do tubo neural, as duas células-filhas migram lentamente em conjunto, de volta para o lado externo do tubo neural, onde elas se preparam para mais uma rodada de síntese de DNA (**Fig. 11.4**).

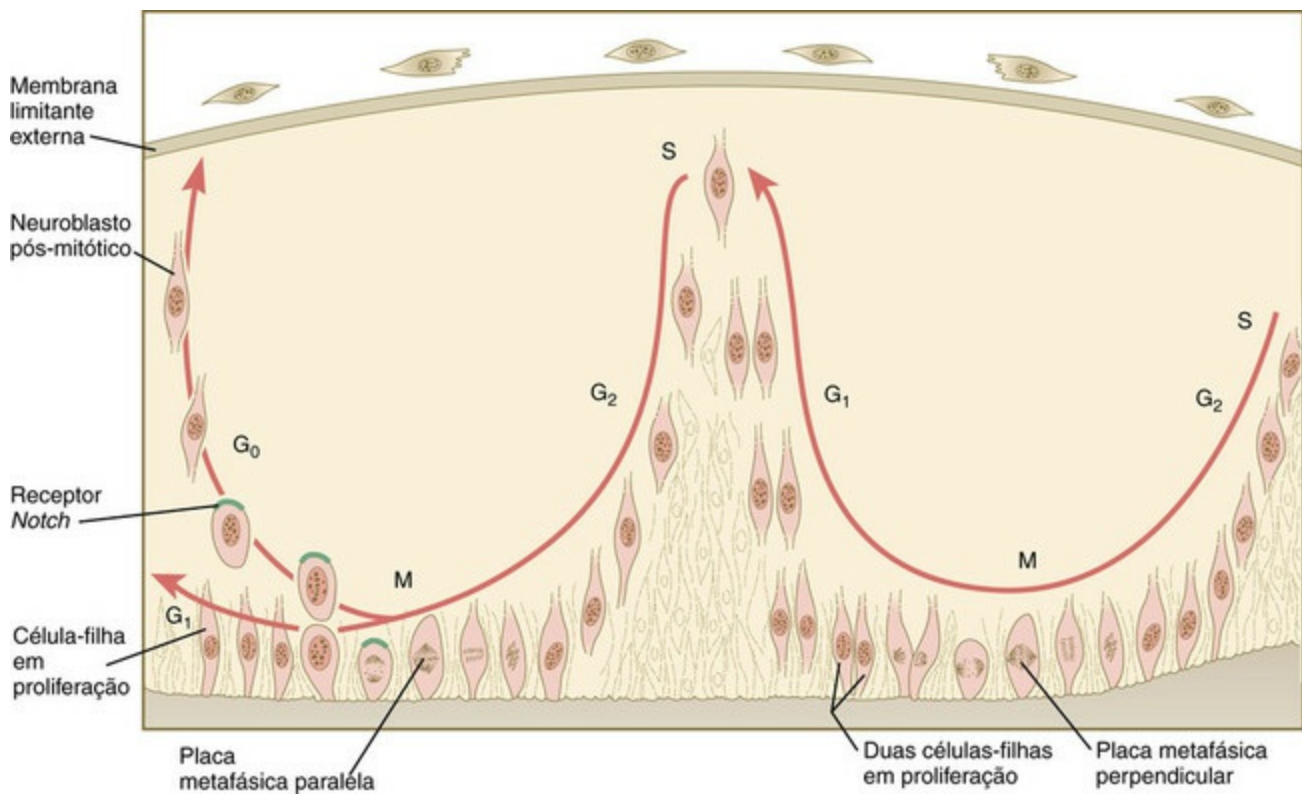


FIG. 11.4 Eventos mitóticos no início do desenvolvimento do tubo neural.

Nas células epiteliais pseudoestratificadas que constituem o tubo neural inicial, os núcleos que sintetizam DNA (fase S) estão localizados próximos à membrana limitante externa. Estes núcleos se movem em direção à margem interna do tubo neural, onde a mitose (M) acontece. Se a placa metafásica estiver perpendicular à margem interna, as duas células-filhas permanecem em um estágio proliferativo e migram de volta em direção à membrana limitante externa para outro turno de síntese de DNA. Se na próxima mitose a placa metafásica estiver orientada paralelamente à margem interna, uma célula-filha permanece no estágio proliferativo. A outra célula-filha, que expressa a proteína *Notch*, deixa o ciclo mitótico para se tornar um neuroblasto.

Em contraste, se o plano de clivagem é paralelo à superfície interna do tubo neural, as células-filhas sofrem destinos drasticamente diferentes. A célula-filha que está mais próxima à superfície interna migra para longe muito lentamente e se mantém como uma célula progenitora proliferativa que é capaz de sofrer mitose. A célula-filha que está mais próxima à superfície basal (membrana limitante externa) herda uma alta concentração do receptor *Notch* em sua superfície e rapidamente se move da superfície apical como um **neuroblasto pós-mitótico** (Fig. 11.4). Os neuroblastos, precursores celulares dos neurônios, começam a produzir processos celulares que finalmente tornam-se axônios e dendritos.

Linhagens Celulares na Histogênese do Sistema Nervoso Central

As origens da maioria das células encontradas no sistema nervoso central maduro podem ser rastreadas até **células-tronco multipotentes** no interior do neuroepitélio inicial (Fig. 11.5). Estas células submetem-se a numerosas divisões mitóticas antes do seu amadurecimento em **células progenitoras bipotentes**, que dão origem tanto a células progenitoras neuronais quanto a células progenitoras gliais. A ativação dos genes pró-neuronais *neurogenina 1* e *neurogenina 2* promove a diferenciação de neurônios a partir das

células progenitoras bipolares. As células gliais se diferenciam sob a influência de outros estímulos. Esta bifurcação no desenvolvimento é acompanhada por uma mudança na expressão gênica. As células-tronco multipotenciais expressam uma proteína de filamento intermediário chamado **nestina**. A nestina tem sua expressão diminuída conforme suas células progenitoras bipolares descendentes se separam em células progenitoras neuronais, que expressam **proteína do neurofilamento**, e células progenitoras da glia, que expressam a **proteína ácida fibrilar glial**.

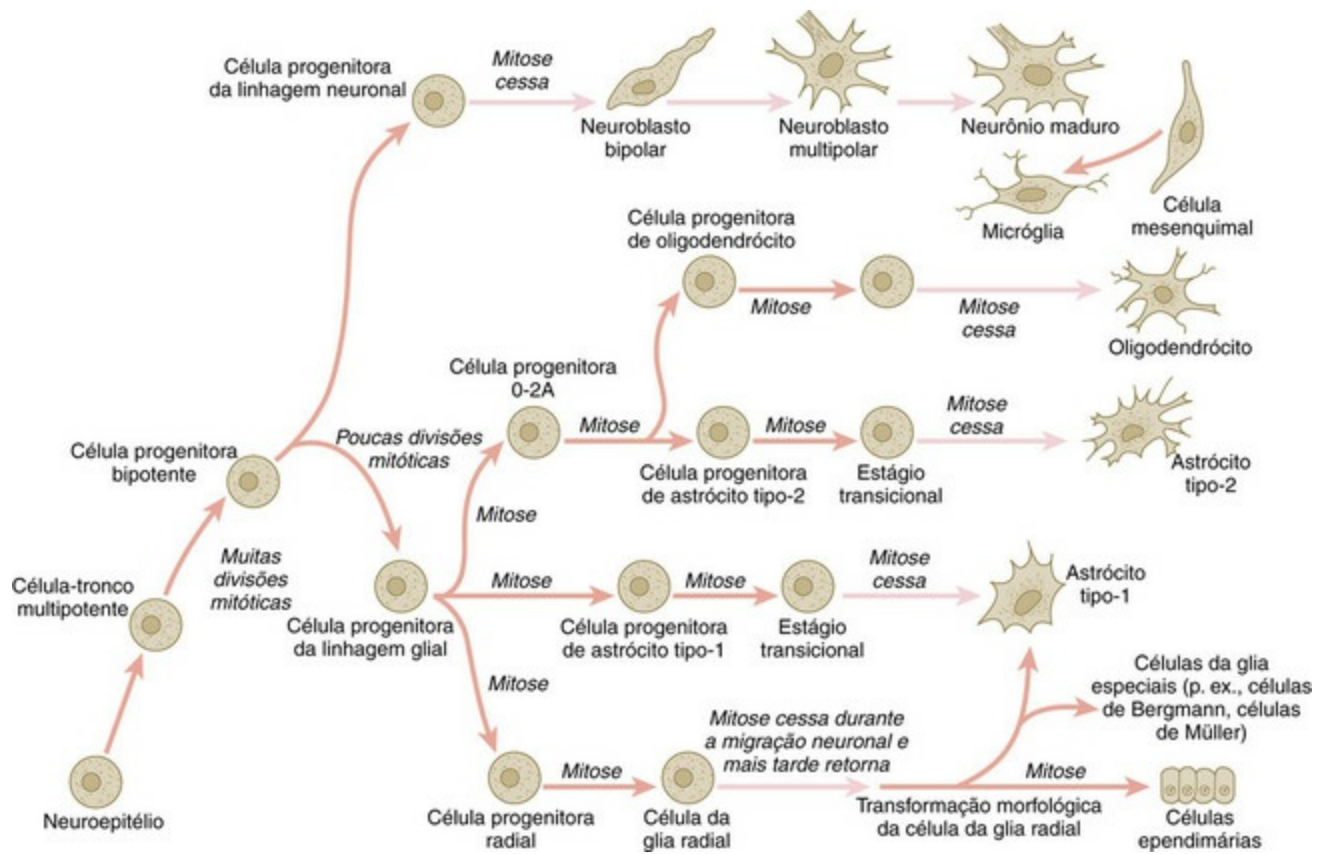


FIG. 11.5 Linhagens celulares do sistema nervoso central em desenvolvimento. (Baseado em Cameron R, Rakic P: Glia 4:124-127, 1991.)

As **células progenitoras neuronais** originam uma série de neuroblastos. Os primeiros **neuroblastos bipolares** possuem dois processos citoplasmáticos delgados que contactam a membrana limitante externa e a borda luminal central do tubo neural. Retraindo o processo interno, o neuroblasto bipolar perde o contato com a borda luminal interna no processo de se tornar um **neuroblasto unipolar**. Os neuroblastos unipolares acumulam grandes massas de retículo endoplasmático rugoso (**substância de Nissl**) em seu citoplasma e começam a projetar vários processos citoplasmáticos. Neste ponto, eles são conhecidos como **neuroblastos multipolares**. Suas principais atividades de desenvolvimento são projetar processos axonais e dendríticos e fazer conexões com outros neurônios ou órgãos terminais.

A outra grande linhagem decorrente das células progenitoras bipotentes é a linhagem glial. As **células progenitoras da glia** continuam a sofrer mitose e sua descendência se divide em várias linhagens. Uma, a **célula progenitora O-2A** (Fig. 11.5) é precursora de

duas linhagens de células da glia que finalmente formam os **oligodendrócitos** e os **astrócitos do tipo 2**. Outra linhagem de células da glia origina os **astrócitos do tipo 1**. Os oligodendrócitos humanos surgem a partir de células progenitoras localizadas na zona ventricular ventral (MN, [Fig. 11.10](#)) ao longo da placa do assoalho. De lá, elas se espalham por todo o encéfalo e medula espinhal e finalmente formam os revestimentos de mielina em torno dos processos neuronais na substância branca. A formação de precursores de oligodendrócitos depende de um sinal indutor oriundo do notocorda (*sonic hedgehog* [shh]). Se o notocorda é transplantado ao longo do tubo neural dorsal, os precursores de oligodendrócitos diferenciam-se ali, demonstrando assim que células com o potencial para formar oligodendrócitos residem naquela área, mas normalmente não se desenvolvem devido à falta de um sinal indutor adequado.

A terceira linhagem glial possui uma história mais complexa. As células progenitoras radiais dão origem as **células da glia radial**, que atuam como fios-guia no encéfalo para a migração de neurônios jovens ([Fig. 11.23](#)). Quando os neurônios estão migrando ao longo das células da glia radial, na metade da gestação, eles inibem a proliferação das mesmas. Após a migração das células neuronais, as células da glia radial, agora livres da influência inibitória dos neurônios, reingressam no ciclo mitótico. Sua progênie pode se transformar em diversos tipos celulares. Algumas podem aparentemente atravessar linhagens e se diferenciar em astrócitos tipo 1 ([Fig. 11.5](#)). Outra progênie se diferencia em vários tipos especializados de células da glia, **células endodimárias** e mesmo em células-tronco neurais do adulto. Segundo alguns autores, as células neuroepiteliais remanescentes representam uma outra fonte de células endodimárias.

Nem todas as células do sistema nervoso central são originadas do neuroepitélio. As **células da micróglia**, que possuem uma função fagocítica após danos ao encéfalo, são células imigrantes derivadas de precursores mieloides (macrófagos). A micróglia não é encontrada no encéfalo em desenvolvimento até ele seja penetrado por vasos sanguíneos.

Organização Fundamental em Secção Transversal do Tubo Neural em Desenvolvimento

A medula espinhal em desenvolvimento é um protótipo útil para o estudo das características estruturais e funcionais gerais do sistema nervoso central, porque ela preserva sua organização fundamental ao longo da maior parte do seu desenvolvimento. Com o início da diferenciação celular no tubo neural, o neuroepitélio se espessa e aparece em camadas. A camada de células mais próxima ao lúmen (**canal central**) do tubo neural permanece epitelial e é chamada de **zona ventricular** (a **zona endodimária** na literatura mais antiga). Esta zona, que ainda contém células mitóticas, por último torna-se o **epêndima**, um epitélio cilíndrico que reveste o sistema ventricular e o canal central do sistema nervoso central ([Fig. 11.6](#)). Mais adiante a partir da zona ventricular está a **zona intermediária** (anteriormente chamada **camada do manto**), contém os corpos celulares dos neuroblastos pós-mitóticos diferenciados. Conforme os neuroblastos continuam a produzir processos axonais e dendríticos, os processos formam uma **zona marginal** periférica que contém processos neuronais, mas não corpos celulares

neuronaais.

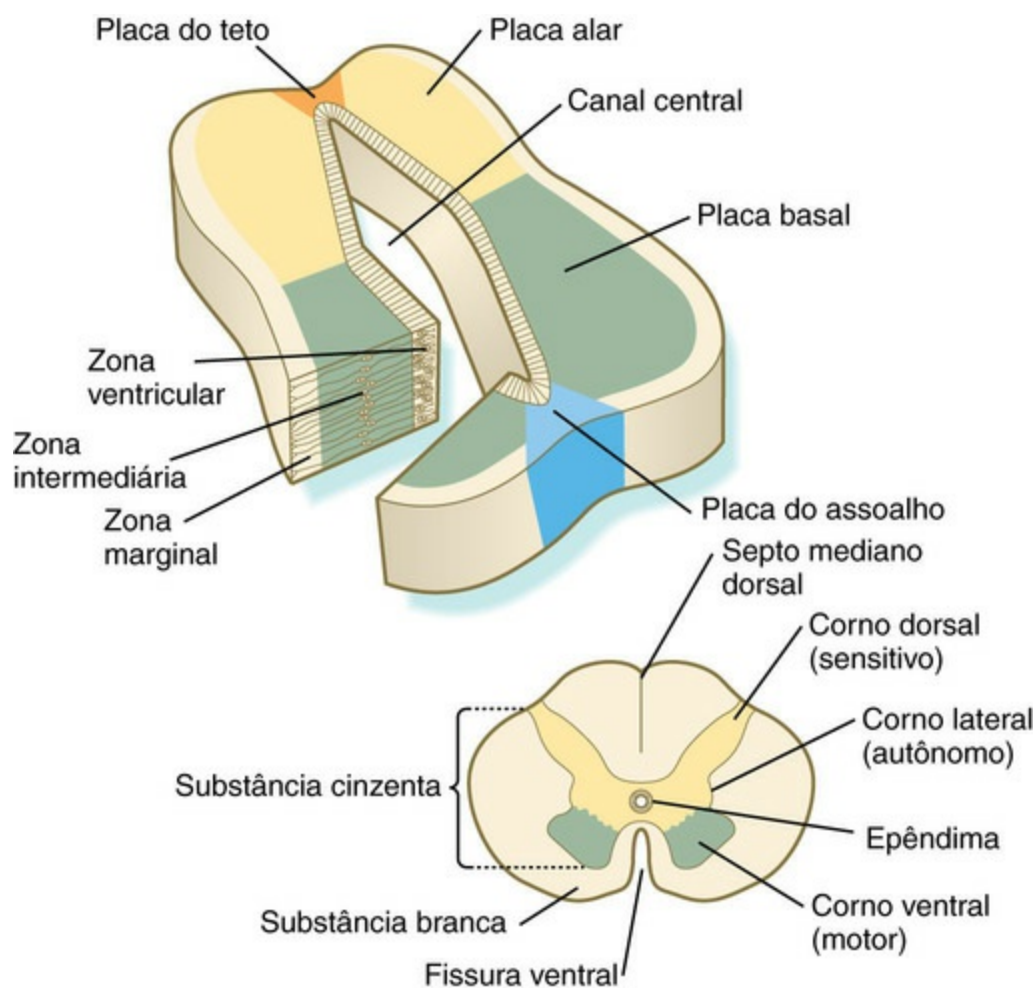


FIG. 11.6 Principais regiões em corte transversal do tubo neural (*acima*) e medula espinhal (*abaixo*).

À medida que a medula espinhal amadurece, a zona intermediária se torna a substância cinzenta, na qual os corpos celulares dos neurônios estão localizados. A zona marginal é denominada **substância branca** devido à cor conferida pelas numerosas extensões de fibras nervosas mielinizadas nesta camada (Fig. 11.6). Durante o desenvolvimento, as populações de células progenitoras que proliferam na zona ventricular tornam-se amplamente exaustas, mas sabe-se agora que uma subpopulação persiste na idade adulta como células-tronco neurais. As células remanescentes se diferenciam no epitélio da camada endodimária.

Quando as camadas básicas da medula espinhal são estabelecidas, várias características topográficas importantes podem ser reconhecidas em seções transversais da medula espinhal. Um **sulco limitante** dentro do canal central divide a medula espinhal em uma **placa alar** dorsal e uma **placa basal** ventral de cada lado do canal central. As placas alares direita e esquerda estão conectadas dorsalmente sobre o canal central por uma **placa do teto** delgada e as duas placas basais estão ligadas ventralmente pela **placa de assoalho**.

A placa basal representa o componente motor da medula espinhal. Axônios

provenientes de neurônios localizados no **cornio ventral** da substância cinzenta saem da medula espinhal como **raízes motoras ventrais** dos nervos espinhais (Fig. 11.15). A substância cinzenta da placa alar, denominada **cornio dorsal**, está associada às funções sensitivas. Axônios sensitivos do gânglio espinhal (derivados da crista neural) entram na medula espinhal como raízes dorsais e estabelecem sinapse com neurônios do cornio dorsal. Uma pequena projeção de substância cinzenta entre os cornos dorsal e ventral ao nível da medula espinhal T1 a L2 contém os corpos celulares dos neurônios autônomos. Esta projeção é denominada **cornio lateral** ou, às vezes, **coluna cinzenta intermediolateral** (Fig. 11.6).

A placa do assoalho é de longe muito mais do que uma ligação anatômica entre as placas basais direita e esquerda. As células da futura placa do assoalho são as primeiras a se diferenciar na placa neural após a indução primária do sistema nervoso. Um trabalho experimental mostrou uma influência indutora específica do notocorda sobre as células neuroepiteliais que a sobrepõem. Se um notocorda adicional for enxertado ao longo da superfície lateral do tubo neural, as células neuroepiteliais mais próximas a ele adquirem propriedades de células da placa do assoalho (Fig. 11.7). Inversamente, se um segmento de notocorda normal for removido, as células neuroepiteliais sobrejacentes a ele não adquirem as propriedades de células da placa do assoalho. Através da sua ação sobre a placa do assoalho, o notocorda também exerce um efeito profundo sobre a organização das raízes dorsal e ventral que entram e saem da medula espinhal. Se o notocorda estiver ausente, o tubo neural se fecha, mas raízes dorsais e ventrais reconhecíveis estão ausentes. Numerosas fibras nervosas ectópicas surgem em seu lugar (Fig. 11.8). Se a placa do assoalho for dividida, o lado do tubo neural no qual o notocorda está localizado desenvolve raízes dorsais e ventrais normais, enquanto o lado carente dessa estrutura origina nervos ectópicos (Fig. 11.7C.).

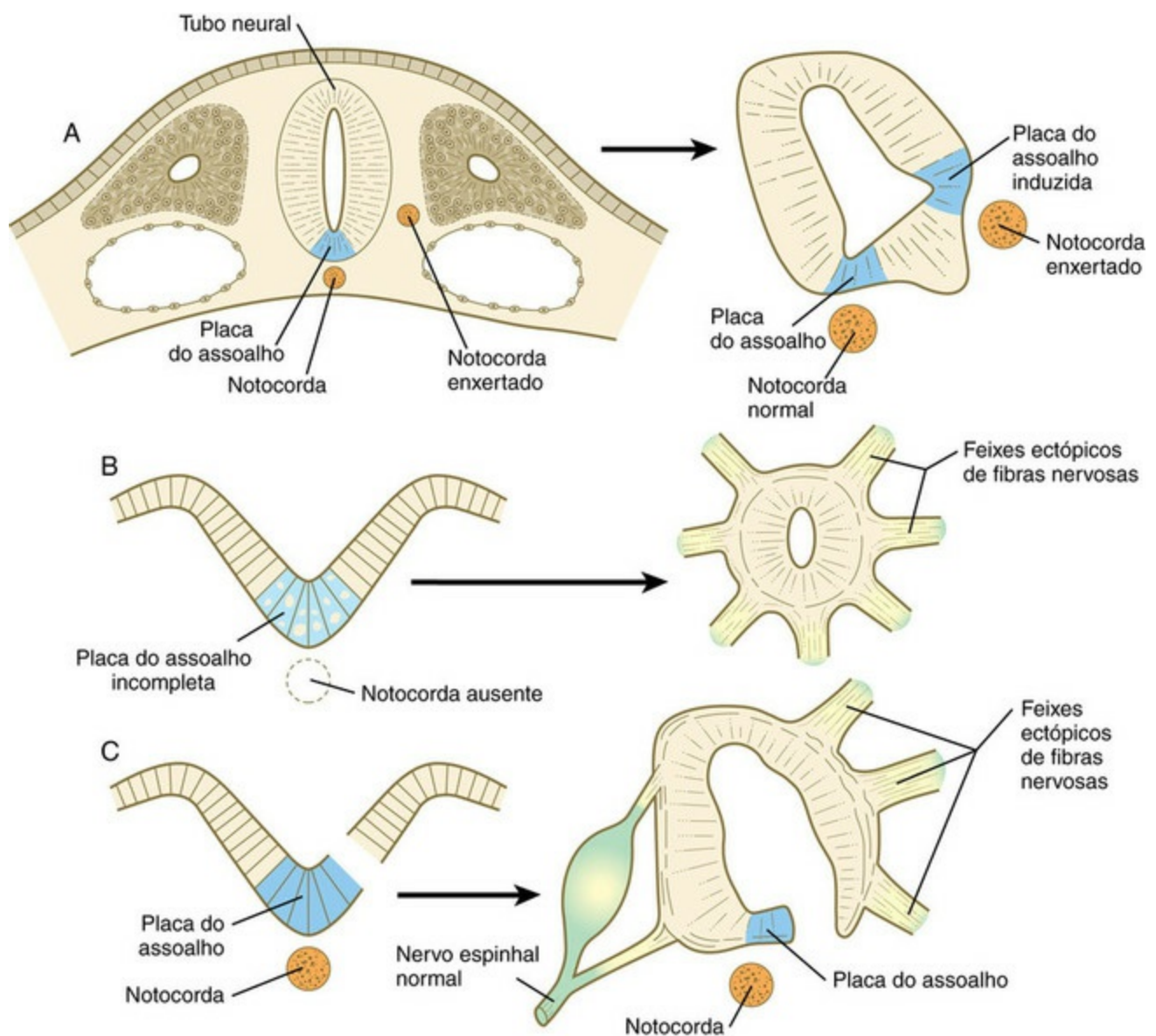


FIG. 11.7 Experimentos ilustrando a influência do notocorda sobre o desenvolvimento da placa do assoalho e local de saída dos nervos da medula espinal.

A, O enxerto de um notocorda extra próximo ao tubo neural induz uma placa do assoalho secundária. **B,** Na ausência do notocorda, uma placa do assoalho muito incompleta se forma e as fibras nervosas saem através de múltiplos locais ao redor da medula espinal. **C,** Seccionando a placa neural em um lado da placa do assoalho, remove a parede do tubo neural da influência do notocorda, permitindo a saída desordenada das fibras nervosas neste lado da medula espinal.

(Adaptado de Hirano S, Fuse S, Sohal GS: Science 251:310-313, 1991.)

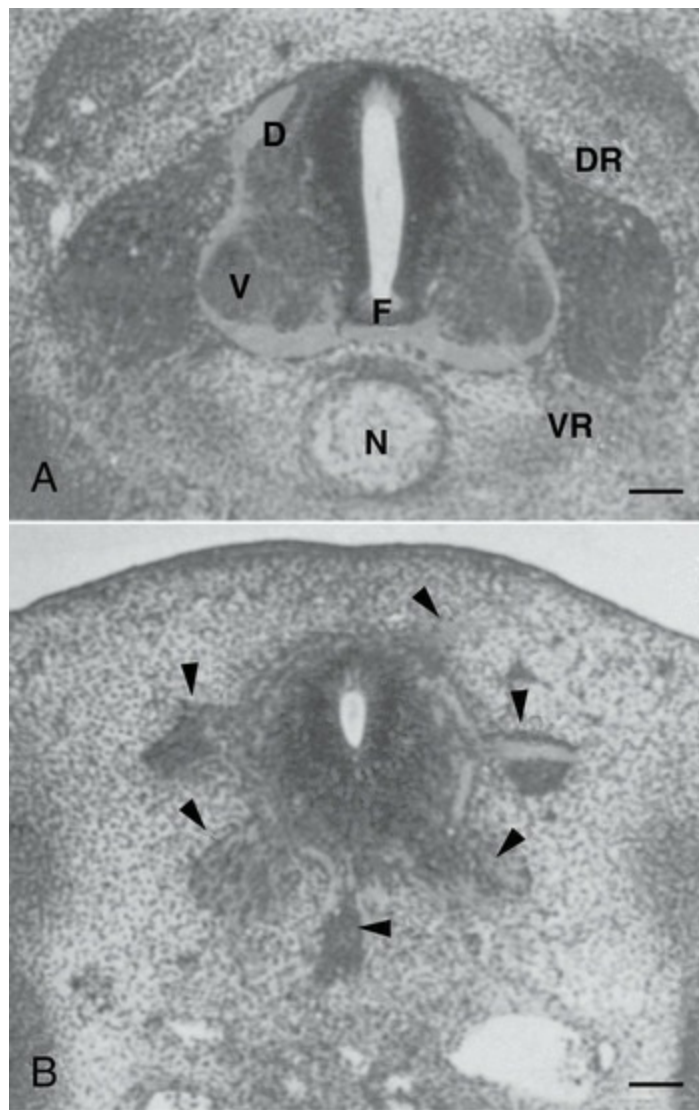


FIG. 11.8 **A**, Fotomicrografia da medula espinhal normal de um embrião de codorna. **B**, Em um experimento no qual o notocorda estava ausente, a medula espinhal se torna desorganizada e possui múltiplos locais de saída das fibras nervosas (Fig. 11.7B). As *cabeças de seta* indicam nervos espinhais ectópicos. D, dorsal; DR, raiz dorsal; F, placa do assoalho; N, notocorda; V, ventral; VR, raiz ventral. (De Hirano S, Fuse S, Sohal GS: Science 251:310-313, 1991.)

Uma base molecular para a formação do padrão transversal no interior da placa neural e do tubo neural em desenvolvimento inicial foi identificada (Fig. 11.9). Os fatores de transcrição do tipo *homeobox* **Pax-3**, **Pax-7**, **Msx-1** e **Msx-2** estão expressos inicialmente em toda a placa neural. Antes da placa neural ter se dobrado sobre si mesma para formar o tubo neural, o notocorda, que está aderido à linha média da placa neural neste estágio, secreta **shh**. A sinalização local do *hedgehog* estimula as células da placa neural imediatamente acima do notocorda a se transformarem em **placa do assoalho**. Um dos estágios iniciais desta transformação é a repressão da expressão do Pax-3 e Pax-7, a qual permite as células neuroectodérmicas próximas à linha mediana da placa neural a adotarem um destino ventral (ou seja, placa do assoalho ou placa basal). As células da própria placa do assoalho tornam-se, então, um local de produção de shh.

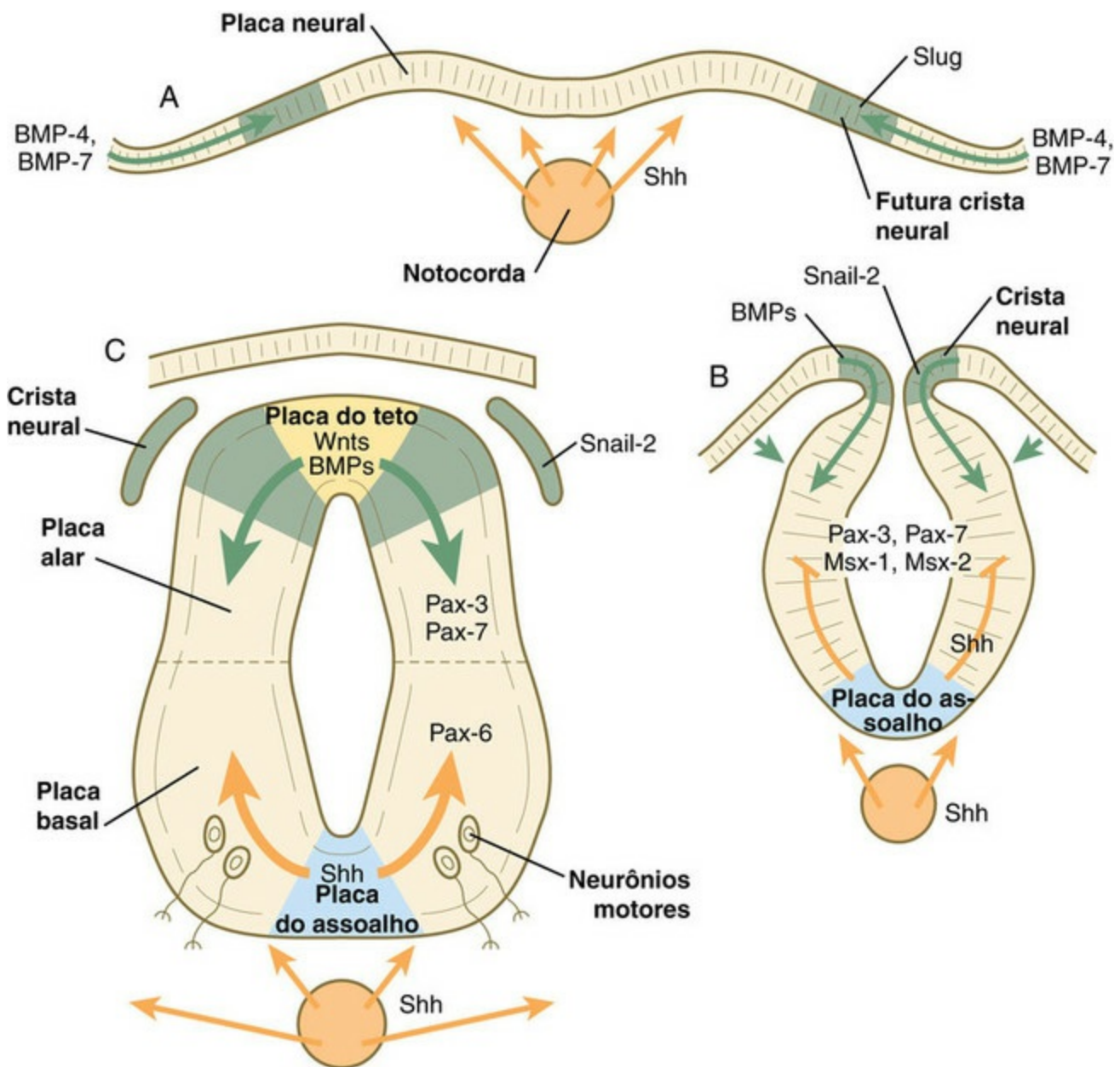


FIG. 11.9 Sinalização ventral e dorsal no sistema nervoso central em desenvolvimento inicial. **A**, Sinais do *sonic hedgehog* (Shh) (setas laranjas) no notocorda induzem a placa do assoalho. **B**, Na região dorsal do futuro tubo neural, a proteína morfogenética óssea 4 (BMP-4) e BMP-7 (setas verdes) do ectoderme adjacente ao tubo neural induzem o snail-2 na futura crista neural e mantêm a expressão do Pax-3 e Pax-7 dorsalmente. Ventralmente, o shh, agora sintetizado pela placa do assoalho, induz neurônios motores. **C**, O shh, produzido pela placa do assoalho, suprime a expressão dos genes dorsalizantes Pax (Pax-3 e Pax-7) na metade ventral do tubo neural. O Wnts e o BMPs contrabalançam este efeito exercendo uma influência dorsalizante.

O desenvolvimento da organização em secção transversal global do tubo neural envolve não apenas uma influência de ventralização pelo notocorda, mas também uma influência dorsalizante oposta do ectoderme epidermal adjacente ao tubo neural em desenvolvimento. Nas regiões laterais da placa neural (futura região dorsal do tubo neural), o BMP-4 e o BMP-7, expressos pelo ectoderme não neural na junção ectodermal-placa lateral neural, exercem um efeito indutor de dorsalização sobre as células neuroectodérmicas o qual resulta na formação da **placa do teto**, que ganha forma logo depois das últimas células da crista neural terem emigrado do tubo neural. O BMP dentro da placa do teto funciona como um sinal de padronização e induz moléculas adicionais de dorsalização Pax-3, Pax-7, Msx-1 e Msx-2 (Fig. 11.9). A sinalização dorsal do

Wnt promove a proliferação de células progenitoras neurais e também trabalha com os BMPs como uma influência global de dorsalização na padronização dorsoventral dos neurônios. Após o fechamento do tubo neural, sinais da placa do teto induzem a geração de uma série de seis tipos iniciais e dois tardios de tipos interneuronais dorsais em um modo que faz lembrar da melhor especificação definida de interneurônios ventrais (ver a seguir).

Embora as regiões mais amplas da secção transversal da medula espinhal tenham sido estabelecidas no local, uma grade molecular estritamente controlada constitui a base para a especificação dos principais tipos de neurônios encontrados na parte ventral da medula espinhal. No interior da placa basal está presente uma ordenação de cinco tipos de neurônios — **neurônios motores** e quatro tipos de **interneurônios** — que estão dispostos em um padrão dorsoventral muito bem definido. Estas classes de neurônios são especificados por combinações específicas de fatores de transcrição homeodomínio, cujo padrão de expressão é definido por um gradiente de shh proveniente da placa do assoalho, assim como é modulado pelas propriedades de ativação e de repressão das proteínas Gl-1 a Gl-3 (Fig. 11.10). Alguns destes fatores de transcrição (classe I) são reprimidos em vários níveis dorsoventrais pelo gradiente de shh, enquanto outros (classe II) são induzidos pelo shh (Fig. 11.10). O resultado líquido é que uma combinação diferente dos fatores de transcrição em cada nível dorsoventral especifica cada um dos cinco tipos de neurônios, que são caracterizados pela sua assinatura molecular única. Um em particular, o **islet-1**, é característico de neurônios motores. Logo após a produção de neurônios motores ter cessado, uma mudança nos fatores reguladores estimula a produção de **células progenitoras da glia** a partir do neuroepitélio ventral. Isto leva à formação dos oligodendrócitos que se tornam intimamente associados aos neurônios.

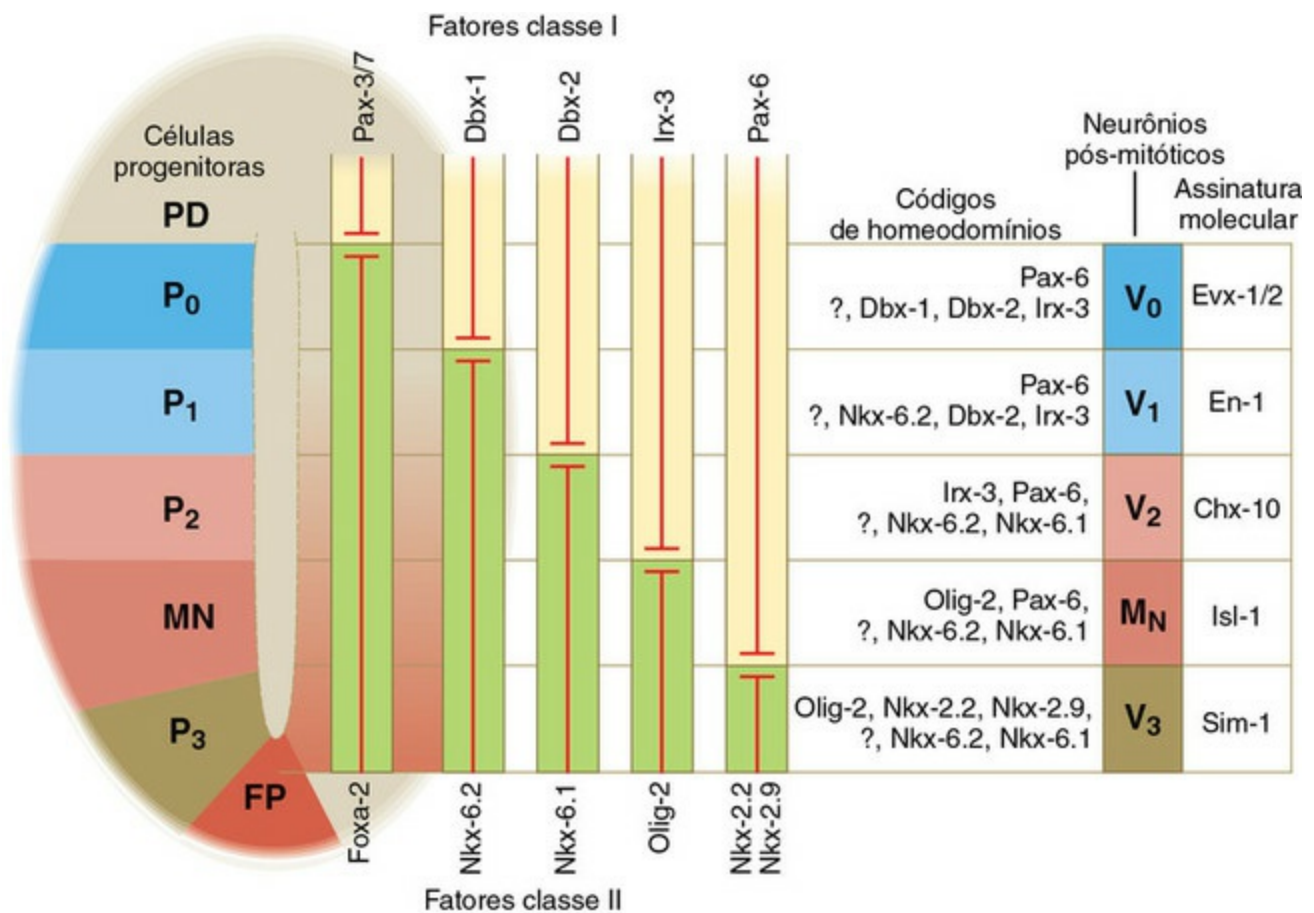


FIG. 11.10 Bases moleculares para a especificação de neurônios através do corte transversal do tubo neural ventral.

À esquerda, diversas classes de neurônios progenitores são rotulados iniciando em P. À direita do tubo neural, um gradiente de concentração decrescente de *sonic hedgehog* está indicado pelo fundo vermelho-marrom. Os fatores classe I (barras superiores) são reprimidos pelo *sonic hedgehog*, enquanto os fatores da classe II são induzidos pelo *sonic hedgehog*. À direita das barras está o conjunto de códigos de homeodomínios que especificam os vários níveis de neurônios precusores e, na extrema direita, está a assinatura molecular dos neurônios. PA, placa do assoalho; NM, precusores dos neurônios motores.

Além de induzir neurônios motores, a placa do assoalho desempenha outras funções no sistema nervoso em desenvolvimento. Muitos grupos de processos neuronais atravessam de um lado do sistema nervoso central para o outro através da placa do assoalho na forma de **axônios comissurais**. Estes axônios, orientados a partir dos corpos das células neuronais localizadas na metade dorsal do tubo neural, são atraídos para a placa do assoalho por moléculas específicas produzidas nesta região (p. ex., **netrina 1**). Em animais mutantes com ausência da netrina 1, os axônios comissurais são desorganizados e não atravessam para o outro lado através da placa do assoalho. A placa do assoalho não apenas atrai certos tipos de axônios, mas ela também repele outros. Um exemplo específico é o nervo troclear (NC IV), cujos axônios não atravessam para o outro lado a partir do seu corpo celular de origem.

O cruzamento da linha mediana e o posicionamento adequado dos axônios após o cruzamento são em grande parte controlados pelo sistema **Slit-Robo**. As proteínas **Slit** são repelentes axonais que estão localizadas na linha mediana ventral da placa do assoalho. As proteínas **Robo** (1, 2, e 3) são os receptores para os ligantes Slit. O Robo-1 e Robo-2 se combinam com o Slit para repelir extensões axonais na linha mediana. Para

axônios comissurais que cruzam a linha mediana, o Robo-3 é expresso conforme eles se aproximam da linha mediana. O Robo-3 interfere na atividade repulsiva do Robo-1, combinação Robo-2 /slit e assim permite que os axônios comissurais atravessem a linha mediana. Uma vez que esses axônios atravessam a placa do assoalho, a expressão do Robo-3 é reduzida e o Robo-1 e combinações Robo-2/Slit remanescentes repelem os axônios para longe de linha mediana que eles acabaram de cruzar.

Formação e Segmentação do Padrão Craniocaudal

Através da indução neural, o sistema nervoso central inicial se torna organizado em grandes regiões que desenvolvem características craniais, medianas e caudais. Isto é rapidamente seguido pelo aparecimento das subdivisões morfológicas descritas na [Figura 11.2](#). Em um nível ainda mais delicado, segmentos denominados **rombômeros** aparecem na região do rombencéfalo ([Fig. 6.3](#)) e uma série menos distinta de subdivisões denominada **prosômeros** aparece no prosencéfalo.

Padronização nas Regiões do Rombencéfalo e Medula Espinhal

Os rombômeros ([Fig. 11.11](#)), introduzidos no [Capítulo 6](#), são o reflexo morfológico de um padrão altamente segmentado e ordenado de expressão de uma variedade de fatores de transcrição proeminentes do desenvolvimento ([Fig. 11.12](#)). O estabelecimento do organizador ístmico e as vias que criam este padrão são discutidos no [Capítulo 6](#) (ppp. 95-96).

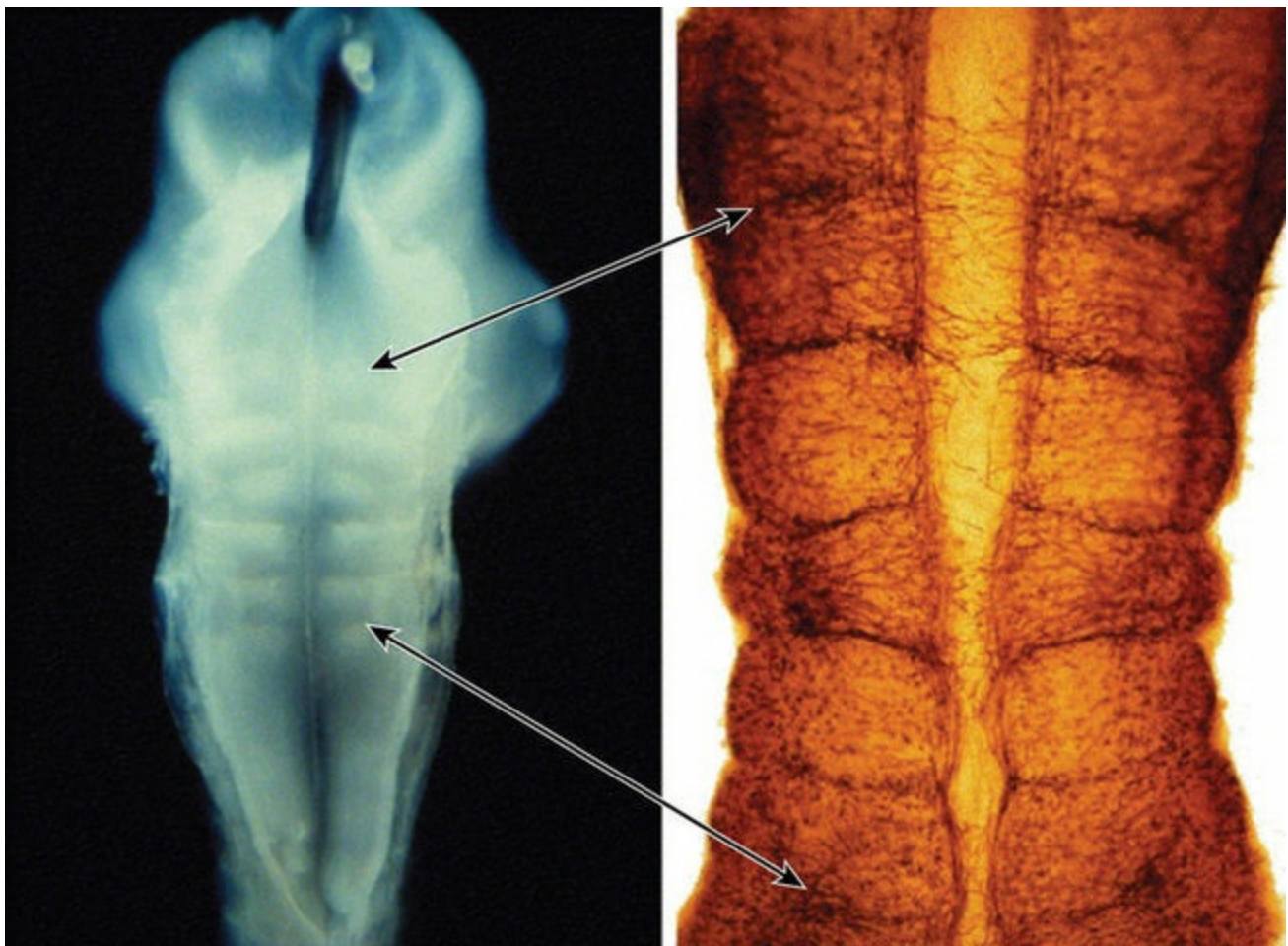


FIG. 11.11 Rombencéfalo de um embrião de galinha vivo com três dias de idade (*esquerda*) mostrando segmentação (rombômeros). À *direita* está uma montagem total de uma região similar corada para a proteína neurofilamentar, que apresenta neurônios imaturos corados em preto,

Padrões de expressão gênica

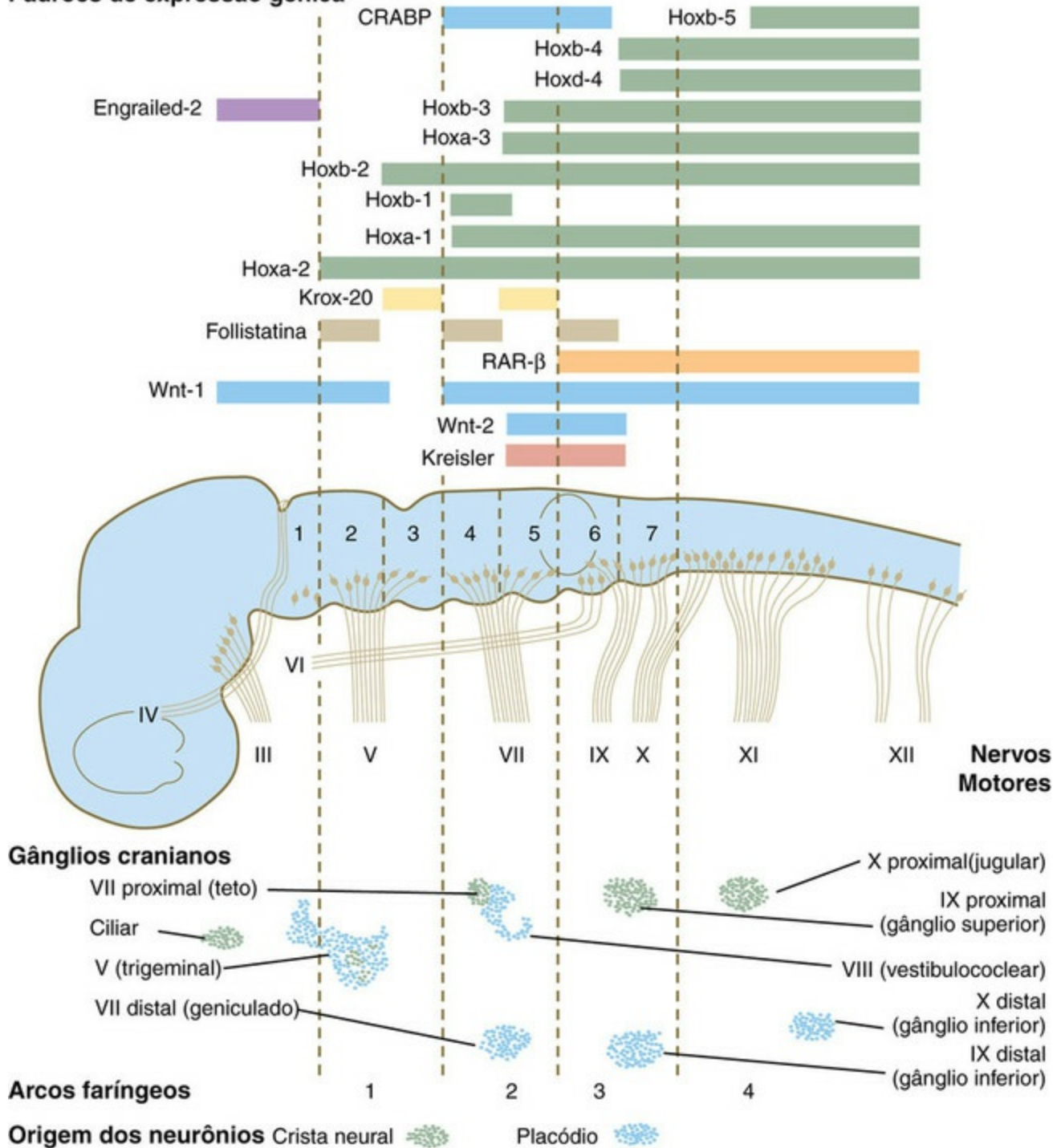


FIG. 11.12 Padrões de expressão do gene *Hox* e outros genes em relação aos limites anatômicos do embrião de um mamífero em desenvolvimento inicial.

As barras se referem aos níveis de expressão cranio-caudal de um determinado produto gênico. Nervos sensitivos cranianos derivados da crista neural e precursores placodiais foram deixados de fora em registro próprio. CRABP, proteína ligante de ácido retinoico citoplasmático; RAR, receptor do ácido retinoico. (Adaptado de Noden DM: J Craniofac Genet Dev Biol 11:192-213, 1991.)

A correspondência entre os rombômeros do rombencéfalo em desenvolvimento e as outras estruturas da região cranial e arcos faríngeos é notável (Capítulo 14). Os nervos cranianos, os quais possuem um padrão altamente ordenado pelo qual eles inervam as

estruturas derivadas dos arcos faríngeos e outras estruturas na cabeça, possuem uma origem igualmente muito ordenada no que diz respeito aos rombômeros (Fig. 11.13). O nervo craniano V inerva estruturas derivadas do primeiro arco faríngeo. Os nervos cranianos VII e IX inervam as estruturas do segundo e terceiro arcos. Em embriões de aves, as espécies mais extensivamente estudadas, os corpos celulares dos componentes motores dos nervos cranianos V, VII e IX são inicialmente encontrados exclusivamente nos rombômeros dois, quatro e seis.

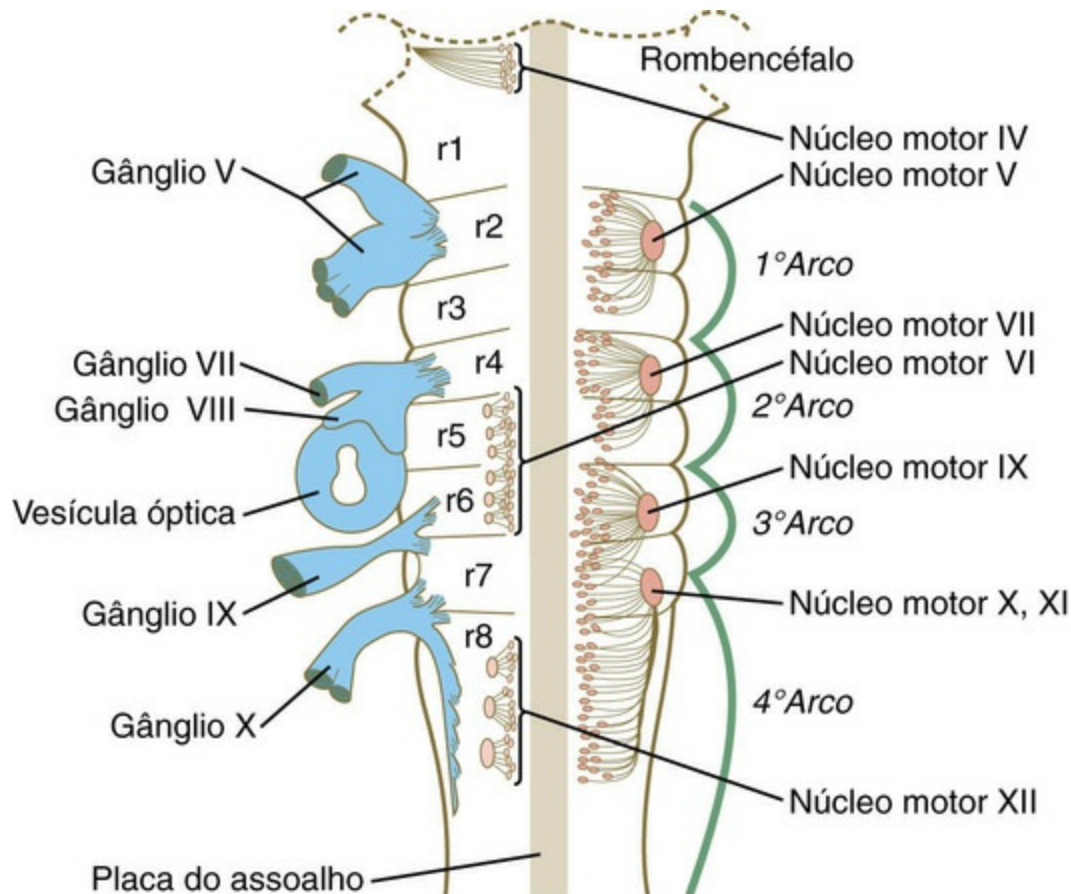


FIG. 11.13 Origem dos nervos cranianos em relação aos rombômeros (r) no encéfalo de pintinho em desenvolvimento. (Baseado em Lumsden A, Keynes R: *Nature* 337:424-428, 1989.)

Estudos de injeção de corante mostraram que a progênie de um único neuroblasto permanece dentro do rombômero contendo a célula injetada, um achado que sugere que os rombômeros possuem propriedades de compartimentação celular. Axônios contribuindo com um nervo craniano se estendem lateralmente dentro do rombômero e convergem para um local de saída comum no ponto médio craniocaudal do rombômero. Em uma fase ligeiramente mais tardia do desenvolvimento, os neurônios motores originários dos próximos rombômeros mais posteriores (três, cinco e sete) estendem axônios lateralmente. Antes dos axônios alcançarem a margem do rombômero, no entanto, eles atravessam os rombômeros dois, quatro ou seis e convergem no local de saída do axônio motor no rombômero de número par.

Os corpos celulares (dentro do sistema nervoso central, o conjunto de corpos celulares de um único nervo craniano é denominado **núcleo**) dos nervos cranianos que inervam os

arcos faríngeos surgem ao longo do eixo craniocaudal. Os núcleos motores de outros nervos cranianos que inervam estruturas somáticas (p. ex., músculos extraoculares ou a língua) surgem em uma coluna craniocaudal diferente ao longo do rombencéfalo e não ocupam rombômeros contíguos (Fig. 11.13).

Evidências diretas e indiretas indicam que as propriedades das paredes dos rombômeros previnem que os axônios se dispersem para os rombômeros vizinhos de forma inadequada. Uma propriedade celular, que é também característica de regiões de somitos que restringem o movimento das células da crista neural, é a capacidade das células da parede do rombômero de se ligar a lectinas específicas. Em aparente contradição com a compartimentação que acabamos de descrever, processos crescendo a partir de neuroblastos sensitivos e de nervos de um trato chamado **fascículo longitudinal medial** são livres para atravessar as fronteiras dos rombômeros. Vasos sanguíneos entram no rombencéfalo primeiro pela região da placa do assoalho logo após a emergência dos axônios motores e se espalham nas junções inter-romboméricas. A maneira como os ramos vasculares reconhecem os limites dos rombômeros é desconhecida.

Em contraste com o rombencéfalo, o padrão de nervos provenientes da medula espinhal não parece ser determinado pela compartimentação craniocaudal dentro da medula espinhal. Ao contrário, o caráter segmentado dos nervos espinhais é ditado pelo mesoderme somítico ao longo do tubo neural. Neurônios motores que crescem para fora a partir da medula espinhal e células da crista neural em migração podem facilmente penetrar o mesoderme anterior do somito, mas eles são repelidos pela metade posterior do somito. Esta situação resulta em um padrão regular de crescimento do nervo espinhal, com um par bilateral de nervos espinhais por segmento corporal. A rotação do tubo neural inicial ao redor do seu eixo craniocaudal não resulta em um padrão anormal de nervos espinhais. Isto fortalece ainda mais a perspectiva de que o padrão dos nervos espinhais não é gerado dentro do próprio tubo neural.

Padronização na Região do Mesencéfalo

Um mecanismo de padronização fundamental na região do mesencéfalo é um centro de sinalização molecular (**organizador ístmico**) localizado na margem entre o mesencéfalo e o metencéfalo (Fig. 6.4). A principal molécula de sinalização é o FGF-8, que é expresso em um anel estreito na borda anterior do primeiro rombômero, uma subdivisão do metencéfalo. Atuando com o Wnt-1, o FGF-8 induz a expressão de genes *engrailed* **En-1** e **En-2** e **Pax-2** e **Pax-5**, que são expressados em concentrações decrescentes conforme a distância aumenta do centro de sinalização do FGF-8 (Fig. 6.4). A principal função de Wnt-1 parece ser a estimulação da proliferação celular local, enquanto a função de organização global pertence ao FGF-8. O organizador ístmico induz e polariza a região dorsal do mesencéfalo e cerebelo. Enxertos do organizador ístmico ou pérolas liberando apenas FGF-8 nas regiões mais craniais do prosencéfalo do embrião de ave induzem um segundo teto (mesencéfalo dorsal ou colículos em mamíferos). De forma semelhante, os enxertos ístmicos em regiões do rombencéfalo podem induzir um número excessivo de

estruturas cerebelares.

Um subproduto destes estudos moleculares é a constatação de que em algumas espécies a margem entre os futuros mesencéfalo e rombencéfalo não corresponde à constrição anatômica entre o mesencéfalo e o rombencéfalo. Ao invés disso, ele está localizado cranial a esta constrição em um plano marcado pelo limite posterior de expressão do gene *homeobox Otx-2*.

Semelhante à medula espinhal, o mesencéfalo também é altamente padronizado ao longo do seu eixo transversal (dorsoventral) e o shh secretado ventralmente é a base molecular para a maior parte desta padronização, que é representada por cinco territórios de expressão gênica em forma de arco. Se uma fonte de shh for introduzida em uma região mais dorsal do mesencéfalo, um conjunto adicional ectópico de cinco arcos territoriais correspondentes é produzido. Além de promover o desenvolvimento neuronal na placa basal do mesencéfalo, o shh restringe a expressão ventral de moléculas tais como o **Pax-7**, que são características da placa alar.

Cranialmente, o mesencéfalo está separado do prosencéfalo (diencefalo) através de um conjunto diferente de interações moleculares. A placa alar do diencefalo é caracterizada pela expressão de **Pax-6**, uma molécula que, entre outras coisas, atua como o gene mestre subjacente à formação do olho ([Capítulo 13](#)). O mesencéfalo é um domínio de expressão de **En-1**. Através da ação de reguladores intermediários negativos, o Pax-6 inibe a expressão do En-1, enquanto o En-1 inibe diretamente a expressão do Pax-6. O nível craniocaudal no qual cada uma destas moléculas inibe a outra se torna uma delgada margem mesencefálica-diencefálica.

Padronização na Região do Prosencéfalo

Embora muito menos visível do que no rombencéfalo, a organização neuromérica do encéfalo inicial se estende para a região do prosencéfalo como um conjunto de três **prosômeros**, que se estendem a partir do limite mesencéfalo-prosencéfalo através do tálamo ([Fig. 11.14](#)). Os prosômeros de um a três (p1 a p3), os prosômeros mais posteriores, se tornam incorporados ao diencefalo, com o p2 e o p3 formando os **tálamos** dorsal e ventral, que serve como uma grande estação de transmissão de sinais neurais entre o córtex cerebral e o corpo. Uma representação anterior sugeriu que um conjunto adicional de prosômeros (p4 a p6) formou a base organizacional para o diencefalo rostral (hipotálamo) e telencéfalo. Uma interpretação mais recente, no entanto, coloca estas estruturas no que tem sido denominado **rombencéfalo secundário**, um campo de desenvolvimento que engloba toda a região precordal do tubo neural. Dentro deste domínio, a placa basal se desenvolve nas principais regiões do hipotálamo, a estrutura que integra as funções do sistema nervoso autônomo e controla a secreção endócrina da hipófise. A placa alar neste domínio é o precursor do **córtex cerebral**, os **núcleos da base** (coletivamente o telencéfalo) e as **vesículas ópticas** (estruturas diencefálicas que assumem a liderança na formação dos olhos). À medida que o desenvolvimento progride, o rombencéfalo secundário torna-se acentuadamente dobrado abaixo de p2 e p3 e em seres humanos o enorme crescimento das placas alares do rombencéfalo secundário

envolve os outros prosômeros na forma de **vesículas telencefálicas** (córtex cerebral futuro).

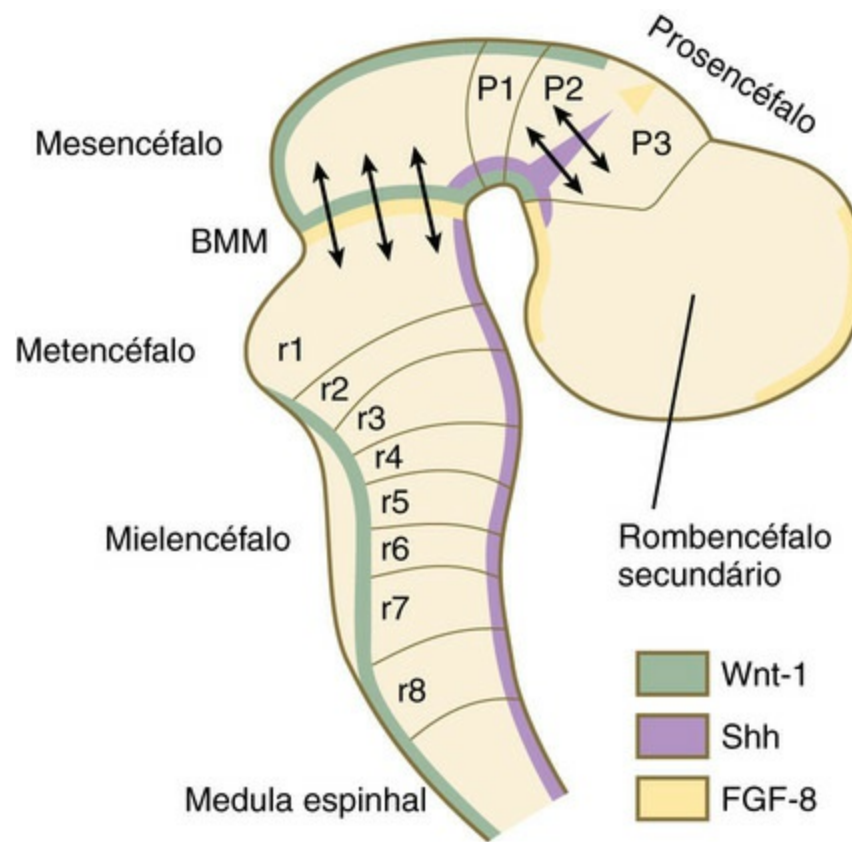


FIG. 11.14 Encéfalo generalizado de um embrião de vertebrado mostrando a segmentação do rombencéfalo (rombômeros [r]) e prosencéfalo (prosômeros [P]) e a distribuição das principais moléculas sinalizadoras.

A região sinalizadora do mesencéfalo/rombencéfalo está indicada pelas setas imediatamente rostral ao primeiro rombômero. As setas entre o segundo e o terceiro prosômeros representam a zona limitante intertalâmica, uma região sinalizadora do prosencéfalo. BMM, borda mesencefálica-metencefálica. (Adaptado de Bally-Cuif L, Wassef M: Determination events in the nervous system of the vertebrate embryo, *Curr Opin Genet Dev* 5:450-458, 1995.)

Distintos padrões de expressão gênica também refletem a organização regional básica do prosencéfalo. No início do desenvolvimento, o **FGF-8**, secretado pela crista neural anterior (Fig. 6.4B.) induz a expressão de **Foxg-1**, anteriormente chamado BF-1 (fator cerebral 1), que regula o desenvolvimento do telencéfalo e vesículas ópticas. Dentro do prosencéfalo, uma borda delgada de expressão do fator de transcrição **Nkx 2.2** marca o limite entre as placas alar e basal. Ao longo do eixo dorsoventral, as placas alares são caracterizadas pela expressão de *Emx-1*, *Emx-2* e *Pax-6*, reguladores importantes da identidade regional no interior do córtex cerebral. Em uma região intermediária da placa alar prosencefálica, a expressão do *Emx* diminui, deixando o *Pax-6* funcionar como o gene mestre no controle do desenvolvimento do olho (Capítulo 13). Na área mais ventral que eventualmente forma os núcleos da base, o *Dlx* (*distalless*) é um gene dominantemente expressado.

Semelhante à medula espinhal, o prosencéfalo ventral é induzido e organizado pelo

shh secretado por estruturas axiais das linhas medianas. Na ausência da sinalização do shh nesta área, os tecidos do prosencéfalo ventral ficam bastante reduzidos, levando, às vezes, à fusão das vesículas ópticas na linha mediana e uma redução geral do crescimento da região mediana da face. Esta situação resulta em um tipo de anomalia denominada **holoprosencefalia** (p. 309), que em casos extremos é acompanhado pela **ciclopia**.

No limite entre o futuro tálamo dorsal (p2) e ventral (p3) está uma faixa estreita de expressão de shh denominada **zona limitante intertalâmica**. Sinais que emanam da zona limitante intertalâmica especificam características de identidade celular e comportamento nas regiões diencefálicas de ambos os lados (Fig. 6.4B). Os mecanismos que levam à formação da zona limitante intertalâmica são pobremente compreendidos, mas esta estrutura surge diretamente acima da extremidade anterior do notocorda. Este achado sugere que a formação desta estrutura, semelhante ao que ocorre no istmo, é um reflexo de uma zona limítrofe molecular precoce.

Sistema Nervoso Periférico

Organização Estrutural de um Nervo Periférico

A formação de um nervo periférico começa com a projeção de axônios a partir de neuroblastos motores localizados na placa basal (o futuro corno ventral da substância cinzenta) da medula espinhal (Fig. 11.15). Próximo à região dorsal da medula espinhal, processos delgados também começam a crescer a partir dos neuroblastos derivados da crista neural que se agregaram para formar os gânglios espinhais. **Dendritos**, que conduzem impulsos em direção ao corpo celular do neurônio, crescem a partir dos neurônios sensitivos em direção à periferia. **Axônios**, que conduzem impulsos para longe do corpo celular, penetram na face dorsolateral da medula espinhal e terminam no corno dorsal (a substância cinzenta da placa alar). Dentro da substância cinzenta, interneurônios curtos conectam as terminações dos axônios sensitivos aos neurônios motores. Estes três neurônios conectados (motor, sensitivo e interneurônio) constituem um **arco reflexo** simples através do qual um estímulo sensitivo pode ser traduzido em uma resposta motora simples. Fibras nervosas autonômicas também estão associadas aos nervos espinais típicos.

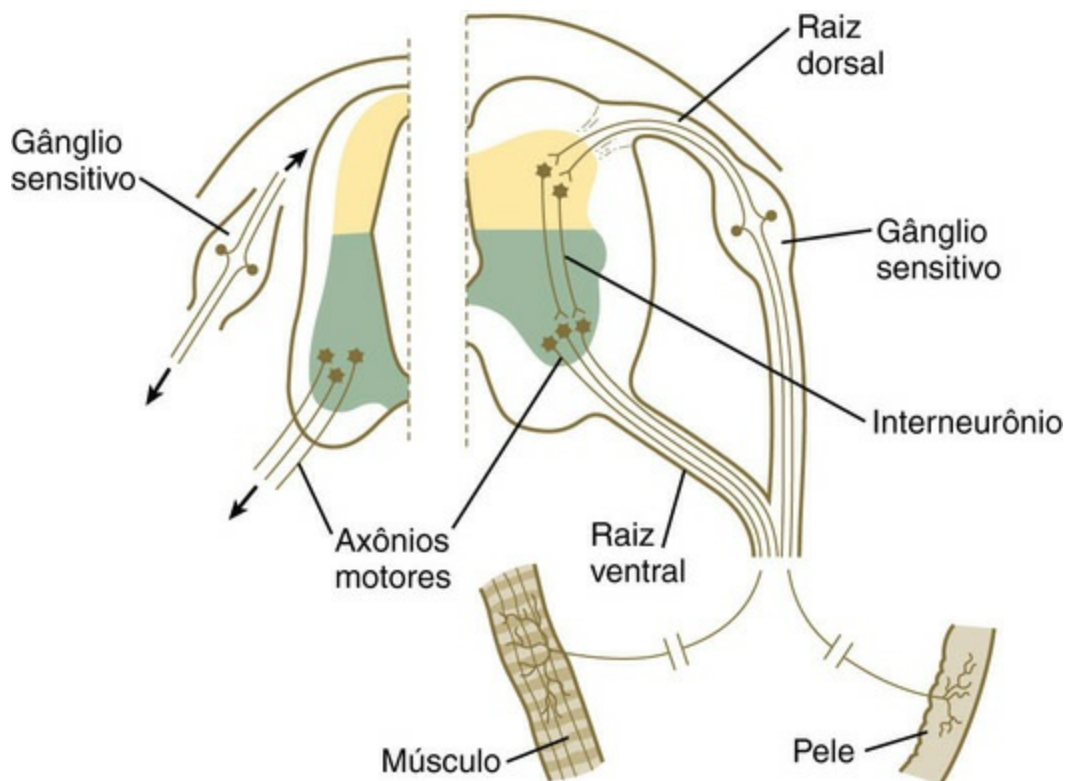


FIG. 11.15 Desenvolvimento de um nervo periférico.
Esquerda, Início do desenvolvimento do embrião. *Direita*, Feto.

Uma pergunta que permanece há muito tempo, sobre a organização do sistema nervoso, envolve a interface entre o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico, em particular como os seus respectivos componentes celulares são mantidos

separados. Tal separação, nos pontos de saída dos axônios motores do tubo neural ventral, bem como a entrada no tubo neural dorsal dos axônios espinhais das raízes dorsais, é realizada por **cápsulas limitantes** de células da crista neural (Fig. 11.16). As cápsulas limitantes atuam como filtros seletivos, que permitem a passagem livre de axônios que saem e que entram entre o tubo neural e a periferia, mas que servem como uma barreira para manter as células em seu compartimento apropriado. Na ausência de cápsulas limitantes, muitos corpos celulares de neurônios motores translocam para longe da coluna motora lateral (sua localização normal) para o espaço exterior ao tubo neural.

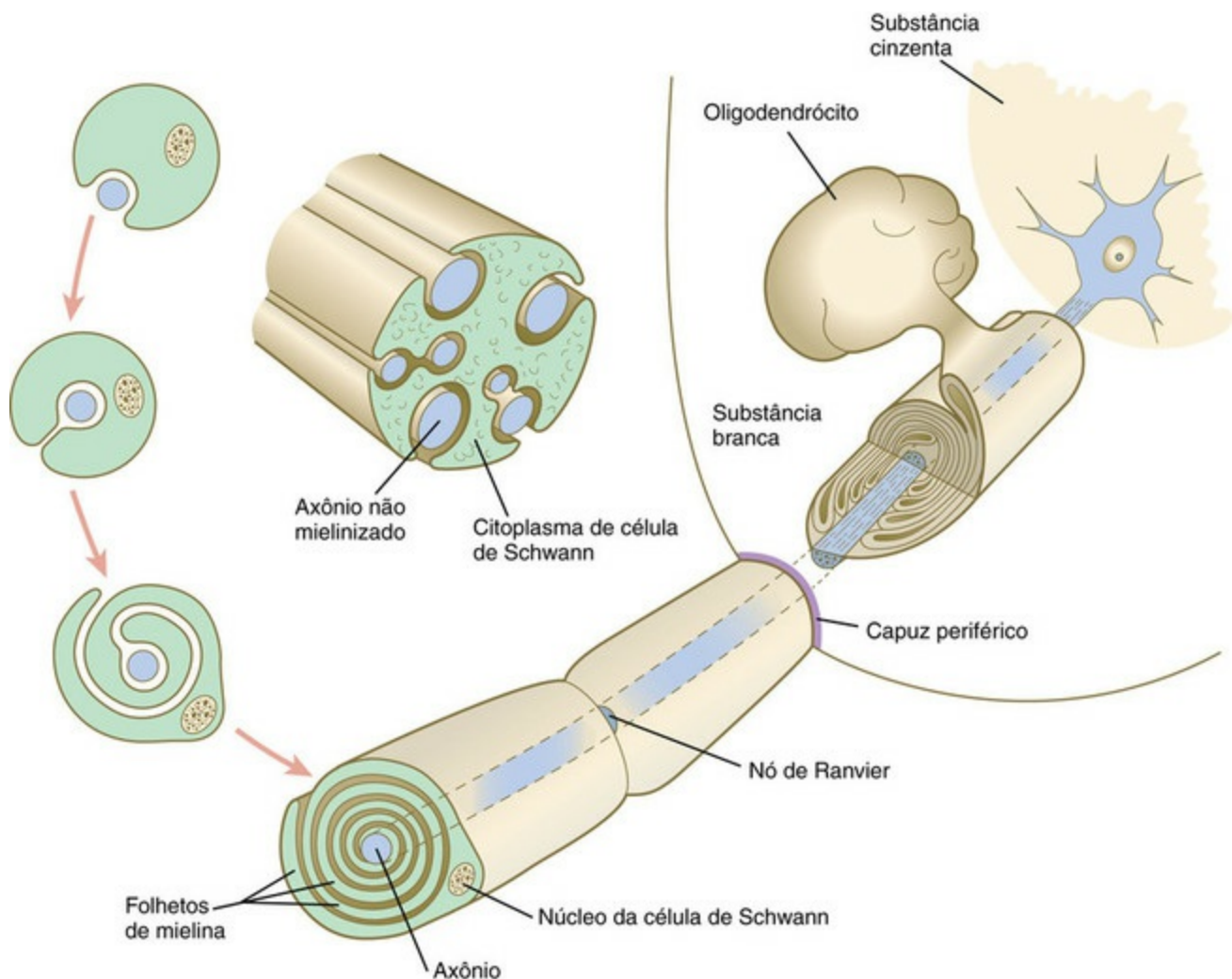


FIG. 11.16 Mielinização no sistema nervoso central (*direita*) e periférico (*esquerda*). No interior do sistema nervoso central, a mielina é formada pelos oligodendrócitos. No sistema nervoso periférico, as células de Schwann envolvem os axônios individualmente. O *detalhe* mostra um segmento através de uma região com fibras nervosas amielínicas embebidas no citoplasma de uma única célula de Schwann.

Dentro de um nervo periférico, os processos neuronais podem ser mielinizados ou não mielinizados. Ao nível celular, a **mielina** é um revestimento espiral em multicamadas consistindo principalmente em material fosfolipídico que é formado por **células de Schwann** individuais (derivadas da crista neural) que se enrolam muitas vezes em torno de um processo neural como um rocambole (!!Fig. 11.16). Esta embalagem serve como uma forma de isolamento que determina em grande parte o caráter do impulso elétrico

(potencial de ação) que viaja ao longo do processo neuronal. **Fibras nervosas amielínicas** também são envolvidas pelo citoplasma das células de Schwann, mas lhes falta o perfil em espiral característico dos processos mielinizados (Fig. 11.16).

As células de Schwann que circundam os axônios mielinizados e não mielinizados são diferentes não apenas em sua morfologia, mas também nos seus padrões de expressão gênica. Através das ações de uma família de proteínas semelhantes a fatores de crescimento (**neuregulinas**), o axônio associado a um precursor de célula de Schwann promove a diferenciação da célula de Schwann e ajuda a determinar se a mesma produz mielina ou forma a célula de Schwann não mielinizante. Os precursores das células de Schwann que não estão associados aos axônios não recebem suporte de neuregulina e sofrem morte celular programada, um mecanismo que mantém uma relação apropriada de células de Schwann e axônios.

Dentro do sistema nervoso central, a cor da substância branca é o resultado do seu elevado conteúdo de fibras nervosas mielinizadas, ao passo que a substância cinzenta contém fibras amielínicas. As células de Schwann não estão presentes no interior do sistema nervoso central; em vez disso, a mielinização é realizada pelos oligodendrócitos. Apesar de uma célula de Schwann em uma fibra nervosa periférica mielinizada poder envolver-se em torno de apenas um único axônio ou dendrito, um único oligodendrócito pode mielinizar várias fibras nervosas no sistema nervoso central.

Padrões e Mecanismos de Crescimento de Neuritos

O crescimento de **neuritos** (axônios ou dendritos) envolve muitos fatores intrínsecos e extrínsecos ao neurito. Embora semelhantes em muitos aspectos, o crescimento de axônios e dendritos difere em maneiras fundamentais.

Um neurito em alongamento ativo é coberto por um **cone de crescimento** (Fig. 11.17). Os cones de crescimento são caracterizados por uma região expandida de citoplasma com numerosas projeções semelhantes a espinhos denominados **filopódios**. Estudos *in vitro* e *in vivo* de nervos vivos mostram que a morfologia de um cone de crescimento ativo está em um constante estado de fluxo, com filopódios se estendendo e retraindo regularmente como se estivessem testando o ambiente local. Os cones de crescimento contêm numerosas organelas citoplasmáticas, mas grande parte da forma e função do filopódio depende das grandes quantidades de microfilamentos de **actina** que preenchem estes processos. Em um cone de crescimento, existe um equilíbrio entre a extensão dos microfilamentos de actina pela adição terminal e reabsorção na extremidade proximal. Sob condições favoráveis ao crescimento, a balança aponta em direção à extensão, enquanto um ambiente desfavorável resulta na reabsorção dos microfilamentos e no colapso do cone de crescimento.

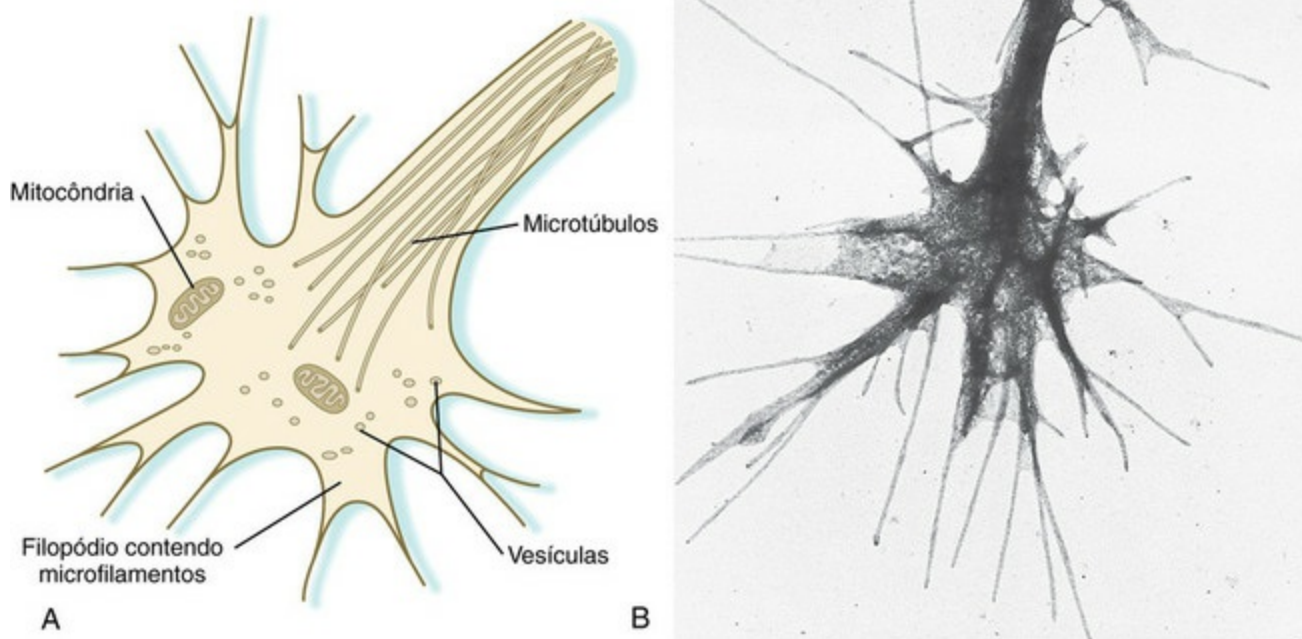


FIG. 11.17 **A**, Cone de crescimento na porção terminal de um axônio em crescimento. **B**, Micrografia eletrônica de alta voltagem de um cone de crescimento em cultura. (**A**, De Landis S: *Annu Rev Physiol* 45:567-580, 1983; **B**, Cortesia de Tosney, Ann Arbor, Mich.)

Se os cones de crescimento progridem em frente, permanecem estáticos ou mudam a sua direção, isso depende, em grande parte, de suas interações com o ambiente local. Se o ambiente for favorável, um filopódio permanece estendido e se adere ao substrato ao redor dele, enquanto outros filopódios no mesmo cone de crescimento retraem. Dependendo da localização do filopódio aderido, o cone de crescimento pode levar o neurito ao qual ele está ligado em linha reta para frente ou pode alterar a sua direção de crescimento. Este crescimento parece ser conduzido por quatro amplos tipos de influências ambientais: **quimiotaxia**, **atração de contato**, **quimiorrepulsão** e **repulsão por contato**. Parece, agora, que os processos nervosos em crescimento se encontram em diferentes ambientes a cada duas centenas de micrômetros e que alguns ambientes lhes dão sinais para que continuem se estendendo adiante, enquanto outros ambientes podem agir como sinais de “parada” ou sinais de “volta”. A sensibilidade dos cones de crescimento ao seu ambiente é tão grande que eles podem ser capazes de discriminar a diferença de concentração de tão pouco quanto uma molécula através da superfície.

Os cones de crescimento podem responder a gradientes de concentração de substâncias difusíveis (p. ex., fator de crescimento nervoso) ou a campos elétricos locais fracos. Uma família principal de moléculas quimioatrativas é denominada **netrinas**. A contrapartida repulsiva das netrinas são os membros de uma família de proteínas secretadas chamadas **semaforinas**. Os vários atrativos dos cones de crescimento produzem os seus efeitos estimulando a maquinaria de transdução de sinal que resulta em níveis elevados de segundos mensageiros nucleotídicos cíclicos (monofosfato de adenosina cíclico ou monofosfato de guanosina cíclico), enquanto os repulsores exercem os seus efeitos através da diminuição dos níveis destes segundos mensageiros.

Muitas moléculas estão envolvidas na orientação do crescimento neuronal ([Tabela 11.1](#)). Algumas destas moléculas podem exercer efeitos tanto atrativos quanto repulsivos,

dependendo da característica do neurônio, do tempo de desenvolvimento ou de alguma combinação de características intrínsecas e extrínsecas. Em maior ou menor grau, a natureza da reação do cone de crescimento é determinada localmente, uma vez que estudos *in vitro* demonstraram que estas reações podem ocorrer mesmo quando o processo neuronal é cortado do corpo celular.

Tabela 11.1

Pares de receptores/ligantes conhecidos por influenciar o crescimento axonal¹ durante o desenvolvimento embrionário

Ligante	Receptor
Slit	Robo-1, Robo-4
Efrina	Eph
Netrina	UNC-5, DCC
Semaforina	Plexina, Neuropilina
VEGF	VEGFR, Neuropilina
Draxina	Receptores de netrina

DCC, deletado no câncer colorctal; UNC-5, locomoção descoordenada-5; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular; VEGFR, receptor do fator de crescimento endotelial vascular.

¹Também brotamento vascular ([Capítulo 17](#)).

Os cones de crescimento também podem responder a pistas físicas ou químicas fixas do microambiente que o rodeia imediatamente. A metade caudal do somito repele o crescimento para dentro, de axônios motores e células da crista neural para esta área. A repulsão manifesta-se pelo colapso do cone de crescimento e pela retração dos filopódios. Em contraste, glicoproteínas da matriz extracelular como a **fibronectina** e especialmente a **laminina**, promovem fortemente a adesão e o crescimento dos neuritos. Proteínas integrais de membrana (**integrinas**) nos neuritos se ligam especificamente a sequências de arginina-glicina-asparagina nas glicoproteínas e promovem a adesão aos substratos que contêm estas moléculas.

Outras moléculas, tais como a **N-caderina**, **E-caderina** e **L1**, estão envolvidas na adesão intercelular nas várias fases da migração celular ou alongamento dos neuritos. A N-caderina, que utiliza o cálcio (Ca⁺⁺) como um agente iônico para ligar duas moléculas semelhantes juntas, está fortemente envolvida na ligação intercelular de células no neuroepitélio. Ela também desempenha um papel na adesão de neuritos que crescem em paralelo. Em um nervo periférico, um **axônio pioneiro** geralmente precede os outros no crescimento em direção ao seu alvo. Outros axônios seguem, formando **fascículos** (feixes) de axônios. A fasciculação é facilitada por proteínas de adesão intercelulares tais como L1, que ajudam a ligar fibras nervosas em paralelo. Caso anticorpos contra a proteína L1 sejam administrados a uma área de crescimento de neuritos, a fasciculação é interrompida. As moléculas de adesão celular neural (N-CAM) estão presentes na superfície da maioria dos processos nervosos embrionários e fibras musculares e estão envolvidas na iniciação dos contatos neuromusculares. Os anticorpos anti-N-CAM interferem no desenvolvimento das junções neuromusculares em embriões. Os neuritos em crescimento interagem com muitas outras moléculas e a completa extensão dessas interações ainda está se tornando evidente.

Embora o cone de crescimento possa ser pensado como o direcionador do crescimento do neurito, outros fatores são importantes para o alongamento dos axônios. Essencial ao crescimento e manutenção dos axônios e dendritos é o **transporte axonal**. Neste processo intracelular, os materiais produzidos no corpo celular do neurônio são transportados para as extremidades destes neuritos, que podem possuir vários centímetros de comprimento em seres humanos.

O citoesqueleto de suporte de um axônio é uma matriz ordenada de microtúbulos e neurofilamentos. Os **microtúbulos** são polímeros longos e tubulares compostos por subunidades de **tubulina**. Conforme um axônio se estende do seu corpo celular, as subunidades de tubulina são transportadas distalmente no axônio e polimerizam na extremidade distal do microtúbulo. A reunião dos **neurofilamentos** é organizada de uma forma polarizada similar. O local destas adições de citoesqueleto está perto da base do cone de crescimento, o que significa que o axônio alonga através de adição distalmente ao invés de ser empurrado para fora por uma adição à sua extremidade proximal próximo ao corpo da célula neuronal. Um acompanhamento característico do crescimento axonal é a produção de grandes quantidades de **proteínas associadas ao crescimento (GAPs)**. Particularmente destaca-se, entre elas, a **GAP-43**, que serve como um substrato para a proteína quinase C e está concentrada no cone de crescimento.

Axônios e dendritos em crescimento diferem em vários aspectos importantes. Em contraste aos axônios, os dendritos contêm microtúbulos com polaridade que corre em ambas as direções ([Fig. 11.18](#)). Outra diferença importante é a ausência da proteína GAP-43 nos dendritos em crescimento. Entre os primeiros sinais de polaridade em um neurônio em desenvolvimento estão a concentração de GAP-43 no axônio em crescimento e o seu desaparecimento dos processos dendríticos.

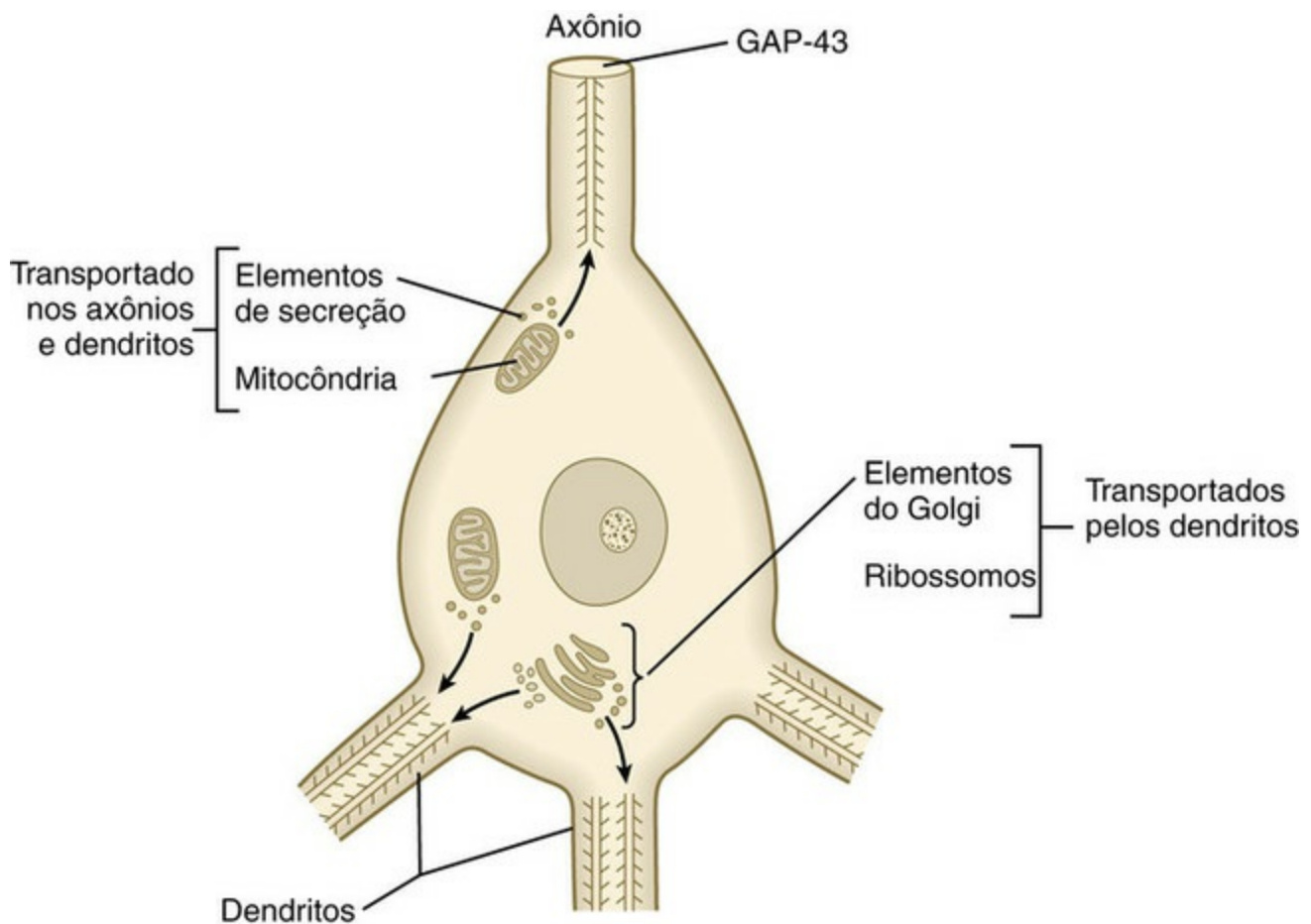


FIG. 11.18 Polaridade em um neurônio em desenvolvimento.

No axônio, os microtúbulos possuem apenas uma polarização, mas nos dendritos, microtúbulos com polaridades opostas estão presentes.

Relações Neurito-Alvo Durante o Desenvolvimento de um Nervo Periférico

Os neuritos em desenvolvimento continuam a se alongar até que eles entrem em contato com um órgão final apropriado. No caso dos neurônios motores, o órgão final é uma fibra muscular em desenvolvimento. Os dendritos de neurônios sensitivos se relacionam com muitos tipos de alvos. A terminação do neurito deve primeiro reconhecer o seu alvo apropriado e então ela deve fazer uma conexão funcional com ele.

No caso de neurônios motores, estão aumentando evidências de que sinais muito específicos guiam nervos e axônios individuais aos seus alvos musculares. Estudos de rastreamento e transplante mostraram que nervos motores em crescimento dos membros inervam os músculos dos membros em uma ordem bem definida e que após deslocamentos posicionais mínimos eles vão procurar os músculos corretos (Fig. 10.28). Evidências mais recentes sugerem que mesmo ao nível dos neurônios, axônios “rápidos” são atraídos para os precursores das fibras musculares rápidas e axônios “lentos” são atraídos para os precursores das fibras musculares lentas. Existem muitos exemplos semelhantes de especificidade do alvo nos dendritos no sistema nervoso periférico e de dendritos e axônios no sistema nervoso central. Mesmo dentro de uma única fibra muscular em desenvolvimento, um aglomerado de moléculas do receptor tirosina-

quinase específicas de músculo determinam o local exato no qual o terminal axonal em crescimento se conecta com a fibra muscular.

Quando um axônio motor e uma fibra muscular se encontram, uma série complexa de alterações nas fibras nervosas e musculares marca a formação de uma **sinapse** funcional, neste caso denominada **junção neuromuscular** (Fig. 11.19). As alterações iniciais consistem em (1) cessação do crescimento do axônio, (2) preparação do terminal nervoso para a secreção final de moléculas neurotransmissoras adequadas e (3) modificações das fibras musculares do local de contato com o nervo de forma que o estímulo neural possa ser recebido e traduzido em um estímulo contrátil. Ambos os componentes neurais e musculares da junção neuromuscular estão envolvidos na estabilização das propriedades morfológicas e funcionais desta sinapse altamente especializada.

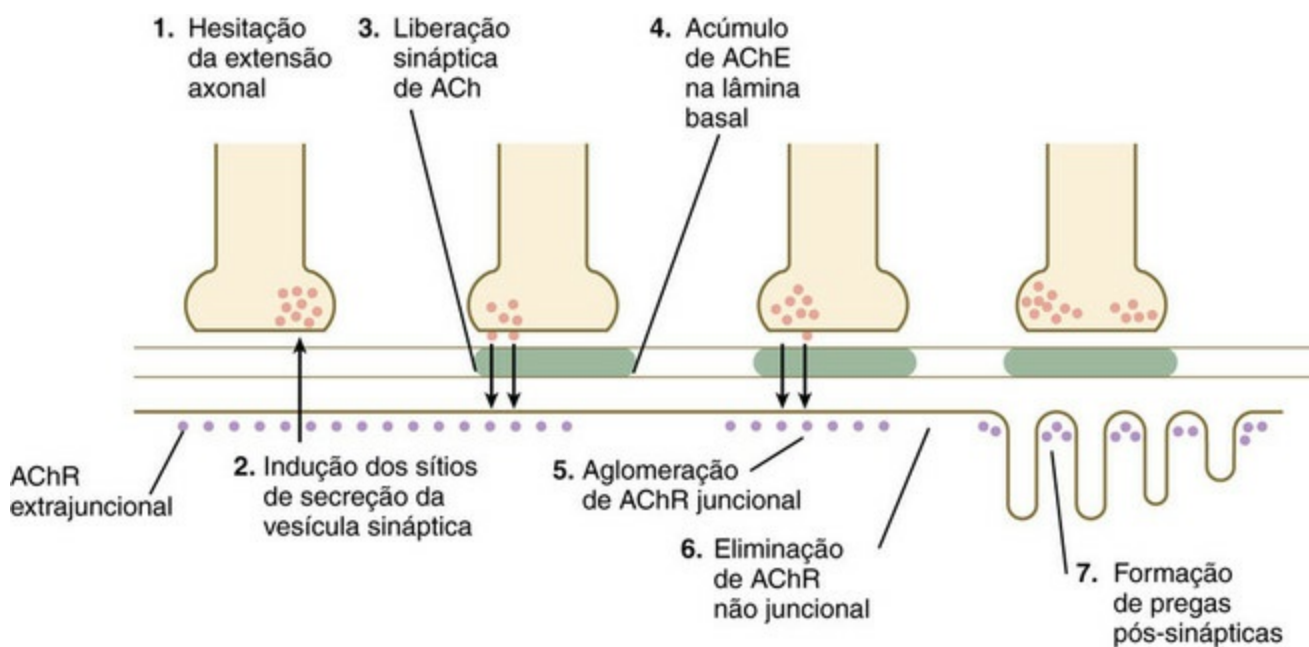


FIG. 11.19 Principais etapas na formação da junção neuromuscular.
ACh, acetilcolina; AChE, acetilcolinesterase; AChR, receptores da acetilcolina

À medida que o cone de crescimento de um neurônio motor alcança uma fibra muscular, vesículas sinápticas começam a acumular-se no cone de crescimento e uma interação com uma forma nervo-específica de laminina começa a estabilizar o contato neuromuscular. A estabilização adicional é fornecida por uma proteína, **agrina**, que se torna concentrada na junção neuromuscular. As vesículas sinápticas armazenam e, finalmente, secretam a substância neurotransmissora, **acetilcolina**, no terminal nervoso (Fig. 11.19). Antes da fibra muscular em desenvolvimento ser contatada pelo neurônio motor, **receptores de acetilcolina** (do tipo não juncional) estão espalhados por todo o comprimento da fibra muscular. Após o contato nervoso inicial, os núcleos do miócito na vizinhança da junção neuromuscular produzem receptores de acetilcolina específicos de junção que residem nos dobramentos pós-juncionais da membrana da fibra muscular, induzidos pelo nervo e os receptores não juncionais espalhados desaparecem. Entre o terminação nervosa e o aparelho pós-sináptico da fibra muscular encontra-se uma lâmina basal contendo moléculas que estabilizam os receptores de acetilcolina na junção

neuromuscular e **acetilcolinesterase**, uma enzima produzida pela fibra muscular.

Fatores que Controlam Números e Tipos de Conexões entre os Neuritos e os Órgãos-Alvo no Sistema Nervoso Periférico

Em muitos estágios da formação de um nervo periférico, as interações entre os neuritos em crescimento e a estrutura alvo influenciam o número e a qualidade tanto das fibras nervosas quanto dos alvos. A existência de tais mecanismos foi mostrada no início dos anos 1900 através do transplante de brotos de membros para regiões do flanco. Os nervos motores e gânglios sensitivos que inervavam os membros transplantados eram substancialmente maiores do que os nervos espinhais contralaterais, que inervavam apenas estruturas da parede corporal. O exame da medula espinhal ao nível do transplante revelou cornos ventrais maiores de substância cinzenta contendo mais neurônios motores do que o normal nos níveis da medula espinhal que inervam apenas as regiões de flanco.

Experimentos adicionais deste tipo lançaram luz acerca das relações anatômicas normais, que mostram maiores volumes de substância cinzenta e nervos maiores em níveis a partir dos quais os membros normais são inervados. São experimentos de deleção, nos quais um broto de membro é removido antes do crescimento neuronal ou a ausência congênita dos membros resultou em números insuficientes de neurônios periféricos e volumes reduzidos de substância cinzenta nas regiões afetadas.

A **morte celular** neuronal (**apoptose**) desempenha um papel importante no desenvolvimento neuronal normal. Quando um músculo é primeiramente inervado, um número de neurônios muito maior do que o número normal adulto o inerva. Em um momento crucial no desenvolvimento, um enorme número de neurônios morrem. Este fenômeno aparentemente paradoxal parece ocorrer por várias razões, incluindo as seguintes:

1. Alguns axônios falham em alcançar o seu alvo normal e a morte celular é uma forma de eliminá-los.
2. A morte celular pode ser uma forma de reduzir o tamanho da reserva neuronal a algo adequado ao tamanho do alvo.
3. Do mesmo modo, a morte celular poderia compensar uma entrada pré-sináptica que é muito pequena para acomodar os neurônios em questão.
4. A morte celular neuronal também pode ser um meio de eliminar erros de conexão entre os neurônios e seus órgãos-alvo específicos.

Todas estas razões para a morte celular neuronal podem ser parte de uma estratégia biológica geral que reduz conexões iniciais supérfluas para assegurar que ligações corretas suficientes tenham sido estabelecidas. A outra estratégia de desenvolvimento, que parece ser muito menos utilizada, consiste em controlar o crescimento e as conexões dos neuritos com os seus órgãos-alvo apropriados tão firmemente de forma a existir pouco espaço para erro desde o início. Devido à natureza geral do desenvolvimento dos

mamíferos, tais controles rigorosos de desenvolvimento privariam o embrião da flexibilidade geral que ele necessita para compensar as variações induzidas geneticamente ou ambientalmente em outros aspectos do desenvolvimento.

Os mecanismos pelos quais as estruturas-alvo inervadas previnem a morte dos neurônios que as inervam estão começando a ser entendidas apenas agora. Uma hipótese popular é a que as células-alvo liberam **fatores tróficos** químicos que os neuritos captam, geralmente pela ligação a receptores específicos. O fator trófico sustenta o crescimento do neurito. O exemplo clássico de um fator trófico é o **fator de crescimento nervoso**, que apoia o crescimento e evita a morte dos neurônios sensitivos. Diversas outras moléculas bem caracterizadas também são reconhecidas como fatores tróficos.

Sistema Nervoso Autônomo

O sistema nervoso autônomo é o componente do sistema nervoso periférico que é responsável por diversas funções involuntárias do corpo, como, a atividade glandular e a motilidade do sistema digestório, a frequência cardíaca, o tônus vascular e a atividade da glândula sudorípara. Ele possui duas divisões principais — o sistema nervoso simpático e o parassimpático. Os componentes do **sistema nervoso simpático** surgem dos níveis toracolombar (T1 a L2) da medula espinhal, enquanto o **sistema nervoso parassimpático** tem uma origem dupla amplamente separada nas regiões craniana e sacral. Ambos os componentes do sistema nervoso autônomo consistem em duas camadas de neurônios: **pré-ganglionares** e **pós-ganglionares**. Os neurônios pós-ganglionares são derivados da crista neural ([Capítulo 12](#)).

Sistema Nervoso Simpático

Os neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso simpático surgem a partir do **cornio intermediário** (coluna visceral eferente) da substância cinzenta da medula espinhal. Nos níveis de T1 a L2, seus axônios mielinizados crescem a partir da medula através das raízes ventrais, em paralelo com os axônios motores que inervam a musculatura esquelética ([Fig. 11.20](#)). Pouco depois da junção das raízes dorsais e ventrais do nervo espinhal, os axônios simpáticos pré-ganglionares, que são derivados do neuroepitélio do tubo neural, saem do nervo espinhal através do **ramo comunicante branco**. Eles logo entram em uma das séries de **gânglios simpáticos** para fazer sinapse com neurônios pós-ganglionares derivados da crista neural.

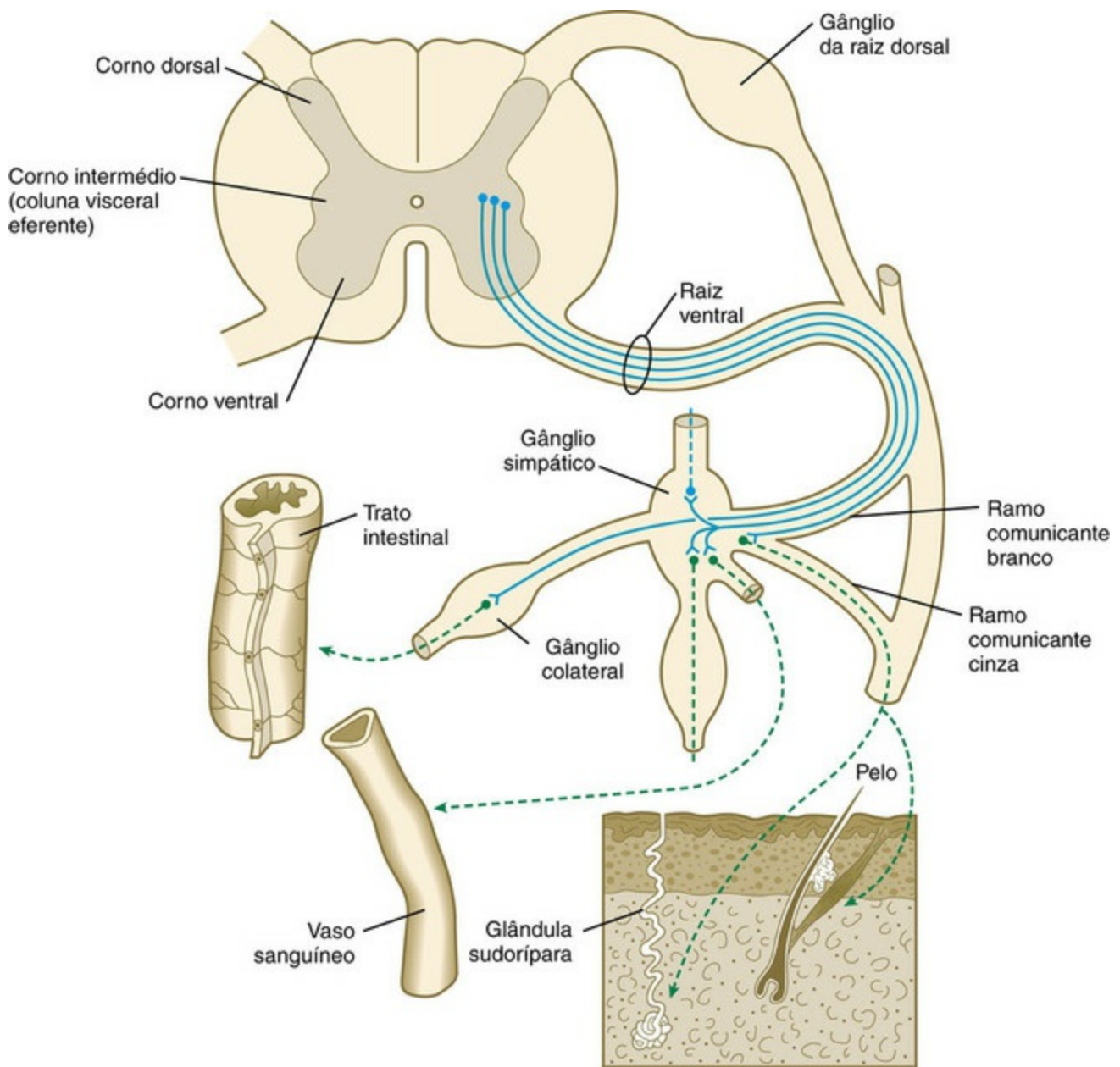


FIG. 11.20 Organização do sistema nervoso autônomo ao nível da medula espinhal torácica. Neurônios de primeira ordem do sistema nervoso simpático estão indicados pelas *linhas contínuas azuis*; neurônios de segunda ordem do sistema nervoso simpático estão indicados pelas *linhas pontilhadas verdes*.

Os gânglios simpáticos, a maior parte dos quais estão organizados como duas cadeias correndo ventrolateralmente ao corpo das vértebras, são estabelecidos pelas células da crista neural que migram do tubo neural em fechamento ao longo de uma via especial (Fig. 12.4.). Quando os **neuroblastos simpáticos em migração** atingem o local no qual a **cadeia de gânglios simpáticos** se forma, eles se espalham cranial e caudalmente até que a extensão da cadeia se aproxime daquela vista em um adulto. Alguns dos neuroblastos simpáticos migram ventralmente além do nível da cadeia de gânglios, de modo a formar uma variedade de outros **gânglios colaterais** (p. ex., **gânglios celíaco** e **mesentérico**), que ocupam posições variáveis no interior da cavidade corporal. A **medula adrenal** pode ser vista amplamente como um gânglio simpático altamente modificado.

Os neurônios simpáticos pré-ganglionares em crescimento ou terminam no interior da cadeia de gânglios ou passam direto a caminho de gânglios simpáticos mais distantes para fazer sinapses com os corpos celulares de neuroblastos simpáticos pós-ganglionares

de segunda ordem ([Fig. 11.20](#)). Os axônios de alguns neuroblastos pós-ganglionares, que não são mielinizados, deixam a cadeia de gânglios como um grupo em paralelo e reingressam no nervo espinhal mais próximo através do **ramo comunicante cinzento**. Quando no nervo espinhal, esses axônios continuam a crescer até atingirem seus alvos periféricos apropriados, como glândulas sudoríparas, músculos eretores do pelo e as paredes dos vasos sanguíneos. Os axônios de outros neurônios simpáticos pós-ganglionares deixam seus respectivos gânglios como **plexos** emaranhados de fibras nervosas e crescem em direção a outros alvos viscerais.

Sistema Nervoso Parassimpático

Embora também organizado em uma base pré-ganglionar e pós-ganglionar, o sistema nervoso parassimpático possui uma distribuição bastante diferente daquela do sistema simpático. Neurônios parassimpáticos pré-ganglionares, semelhante aos do sistema nervoso simpático, se originam na coluna visceral eferente do sistema nervoso central. Os níveis de origem destes neuroblastos, no entanto, estão no mesencéfalo e rombencéfalo (associados especificamente aos nervos cranianos III, VII, IX e X) e entre o segundo e quarto segmentos sacrais da medula espinhal em desenvolvimento. Os axônios destes neuroblastos pré-ganglionares crescem longas distâncias antes deles encontrarem os neurônios pós-ganglionares derivados da crista neural. Estes estão tipicamente incorporados em pequenos gânglios ou plexos dispersos nas paredes dos órgãos que eles inervam.

Os precursores dos neurônios pós-ganglionares originados da crista neural frequentemente sofrem migrações extensas (p. ex., a partir do rombencéfalo para localizações finais nas paredes dos intestinos). As propriedades migratórias dos precursores de neurônios parassimpáticos derivados da crista neural são impressionantes, mas esta população de células também sofre uma tremenda expansão até que o número final de neurônios entéricos se aproxime do número de neurônios na medula espinhal. As evidências estão aumentando em relação a fatores na parede do intestino que estimulam a mitose das células da crista neural que estão migrando até lá. Uma demonstração impressionante do poder estimulante do intestino é a capacidade de partes transplantadas da parede do intestino ao longo do tubo neural causarem uma grande expansão da região do tubo neural próxima do enxerto ([Fig. 11.21](#)).



FIG. 11.21 Influência do intestino sobre o crescimento do tubo neural.

Um enxerto do duodeno de codorna foi posicionado entre o tubo neural e os somitos de um embrião de galinha receptor. A medula espinhal no lado próximo ao enxerto do intestino aumentou enormemente em tamanho, causando uma distorção secundária das estruturas esquelético-musculares próximas a ele. cy, cisto do endoderme doado. (De Rothman TP e outros: Dev Biol 124:331-346, 1987.)

Diferenciação de Neurônios Autônomos

Pelo menos duas etapas principais estão envolvidas na diferenciação dos neurônios autônomos. A primeira é a determinação de determinadas células da crista neural em migração a se diferenciarem em neurônios autônomos ao invés de outros possíveis derivados da crista neural. A diferenciação de células pré-neuronais genéricas é realizada através das ações de BMPs produzidos localmente, que comprometem as células expostas a se tornarem futuros neurônios autônomos.

Nos estágios iniciais, as células da crista neural têm a opção de se tornarem

componentes tanto do sistema simpático ou parassimpático. Isto foi demonstrado por transplantes de mudança de nível de células da crista neural em aves. Quando a crista neural cefálica, que normalmente formaria neurônios parassimpáticos, foi transplantada para o nível dos somitos 18 a 24, as células transplantadas migraram e se estabeleceram na medula adrenal como **células cromafins**, que fazem parte do sistema nervoso simpático. Inversamente, células da crista neural do tronco transplantadas para a região da cabeça frequentemente migravam para o revestimento do intestino e se diferenciavam em neurônios parassimpáticos pós-ganglionares.

Uma segunda etapa importante na diferenciação dos neurônios autônomos envolve a escolha do neurotransmissor que o neurônio utiliza. Normalmente, os neurônios parassimpáticos pós-ganglionares são **colinérgicos** (isto é, eles usam a acetilcolina como transmissor), enquanto os neurônios simpáticos são **adrenérgicos** (noradrenérgicos) e utilizam a noradrenalina como neurotransmissor. Cascatas de fatores de transcrição são agora conhecidas por estarem envolvidas na diferenciação adicional de precursores neuronais autônomos genéricos tanto em neurônios simpáticos quanto parassimpáticos. Por exemplo, a **Hand-2**, que está também fortemente envolvida na formação inicial do coração, é necessária para a diferenciação de um neurônio adrenérgico.

Conforme eles chegam aos seus destinos finais, os neurônios autônomos são noradrenérgicos. Eles, então, entram em uma fase na qual selecionam a substância neurotransmissora que vai caracterizar seu estado maduro. Considerável evidência experimental sugere que a escolha do neurotransmissor procede de maneira independente de outros eventos concomitantes, tais como o alongamento axonal e a inervação de órgãos-alvo específicos.

Em estágios mais tardios do seu desenvolvimento, os neurônios autônomos ainda mantêm a flexibilidade em sua escolha pelo neurotransmissor. Neurônios simpáticos em ratos recém-nascidos são normalmente adrenérgicos e se cultivados em condições padrão de cultura *in vitro* esses neurônios produzem grandes quantidades de noradrenalina e quantidades negligenciáveis de acetilcolina. Se os mesmos neurônios são cultivados em um meio que tenha sido condicionado pela presença de células musculares cardíacas, eles sofrem uma conversão funcional e produzem grandes quantidades de acetilcolina ([Fig. 11.22](#)).

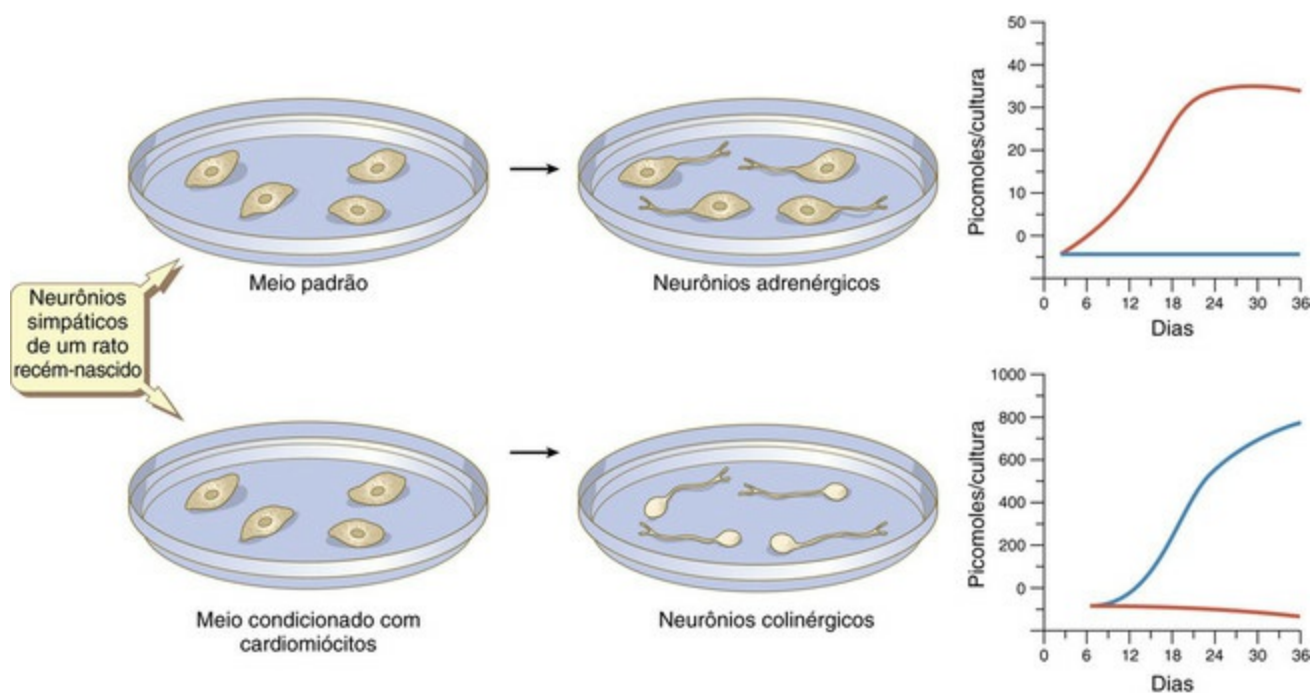


FIG. 11.22 Experimento ilustrando o efeito do ambiente na escolha do neurotransmissor pelos neurônios simpáticos em diferenciação.

Em meio padrão, os neurônios se tornam adrenérgicos; em um meio condicionado por cardiomiócitos, eles se tornam colinérgicos. Os níveis de noradrenalina estão em *vermelho*; os níveis de acetilcolina estão em *azul*. (Baseado em Patterson PH e outros: Sci Am 239:50-59, 1978.)

Um exemplo de uma transição natural do fenótipo do neurotransmissor de noradrenérgico para colinérgico ocorre na inervação simpática das glândulas sudoríparas no rato. As transições nos neurotransmissores dependem de sinais derivados do alvo. Um destes sinais é o **fator de diferenciação colinérgica**, uma proteína básica de 45 kD glicosilada. Esta molécula, que está presente no meio condicionado com cardiomiócitos, é um dos muitos fatores químicos ambientais que podem exercer uma forte influência sobre as fases tardias de diferenciação dos neurônios autônomos.

Megacólon Congênito Aganglionar (Doença de Hirschsprung)

Se um recém-nascido exibe sintomas de completa constipação na ausência de qualquer obstrução física demonstrável, a causa é geralmente uma ausência de gânglios parassimpáticos na porção inferior do cólon (sigmoide) e reto. Esta doença, comumente chamada de **megacólon aganglionar ou doença de Hirschsprung** (p. 350), é normalmente atribuída à ausência de colonização da parede do cólon inferior por precursores neuronais parassimpáticos derivados da crista neural, provavelmente de origem craniana. Em casos raros, partes maiores do cólon apresentam ausência de gânglios.

Alterações Estruturais Tardias no Sistema Nervoso Central¹

Histogênese no Sistema Nervoso Central

A principal diferença entre o encéfalo e a medula espinhal é a organização das substâncias cinzenta e branca. Na medula espinhal, a substância cinzenta está localizada centralmente, com a substância branca ao seu redor ([Fig. 11.6.](#)). Em muitas partes do encéfalo, esta organização está invertida, com um grande centro de substância branca e camadas de substância cinzenta situadas superficialmente a este centro.

Um processo fundamental na histogênese dentro do encéfalo é a migração de células. De seus sítios de origem próximo aos ventrículos no encéfalo, neuroblastos migram em direção à periferia seguindo padrões estabelecidos. Estes padrões resultam, muitas vezes, em múltiplas camadas da substância cinzenta de tecido encefálico. Os principais articuladores neste fenômeno migratório são células da glia radial, que estendem longos processos do seu corpo celular localizadas na proximidade da luz do ventrículo para a periferia do córtex em desenvolvimento ([Fig. 11.23](#)). Neurônios jovens pós-mitóticos, que geralmente são células bipolares simples, se envolvem em torno das células da glia radial e as usam como guias na sua migração de seu local de origem para a periferia.

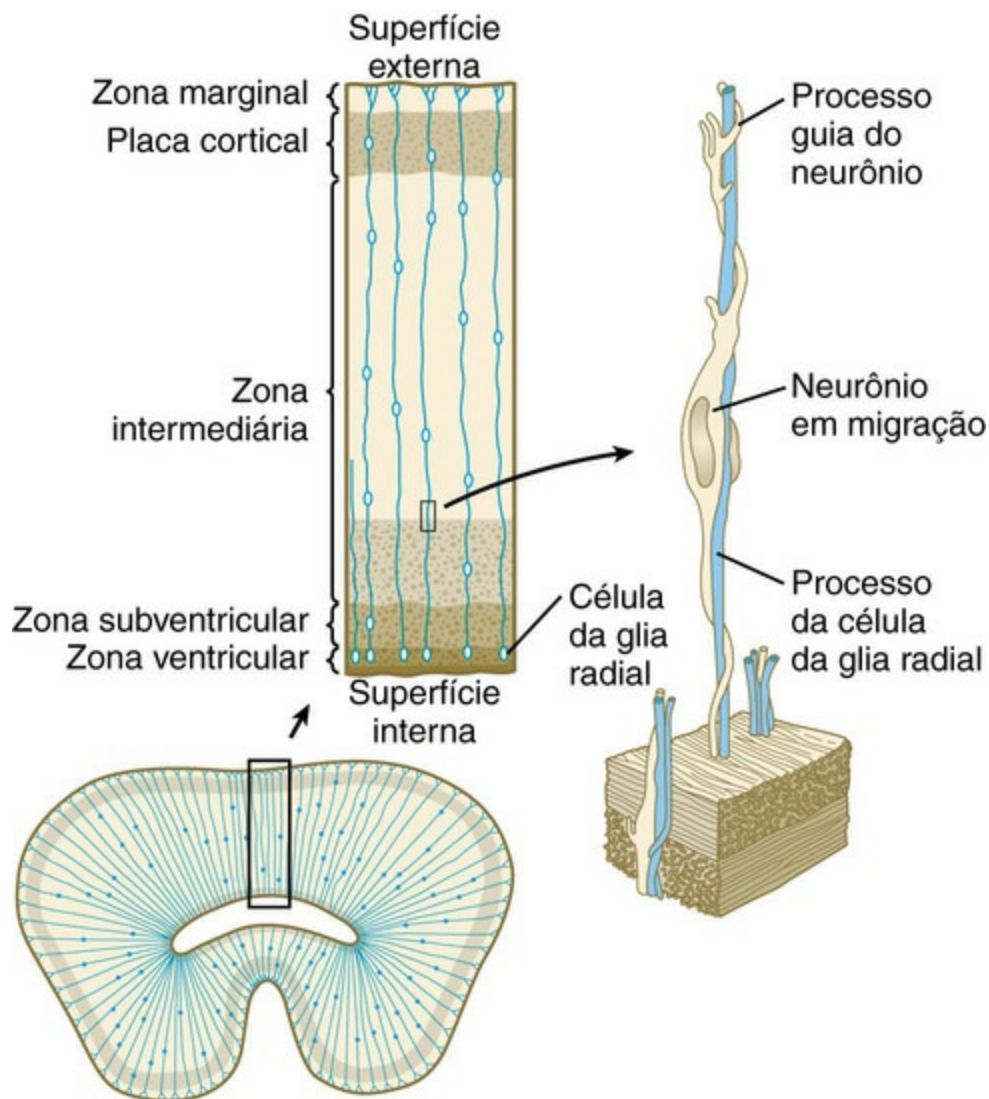


FIG. 11.23 Células da glia radial e sua associação com neurônios periféricos em migração durante o desenvolvimento do encéfalo. (Baseado em Rakic P: Birth Defects Orig Article Series 11:95-129, 1975.)

Em áreas do córtex cerebral caracterizadas por seis camadas de substância cinzenta, os grandes neurônios que povoam a camada mais interna migram primeiro. As demais camadas de substância cinzenta são formadas por neurônios menores que migram através da primeira camada e outras camadas previamente formadas para criar uma nova camada de substância cinzenta na periferia. Com este padrão de histogênese, a camada mais externa de neurônios é a formada por último e a mais interna é a primeira camada formada. Em um camundongo mutante chamado **weaver**, defeitos comportamentais específicos estão relacionados com a função anormal do cerebelo. A base morfológica para este mutante consiste em uma anomalia das células da glia radial no cerebelo e uma consequente migração anormal das células que normalmente formam a camada granulosa do córtex cerebelar. Outro mutante, denominado **reeler**, é caracterizado por um comportamento anormal e pela ausência de camadas corticais normais. Mais recentemente, uma proteína extracelular denominada **reelina**, foi mostrada estando defeituosa no mutante reeler. A reelina pode servir como um sinal de parada para a migração neuronal radial ou como um sinal de inserção para os neurônios em migração.

Nem toda a migração neuronal no sistema nervoso central segue o padrão de dentro para fora descrito anteriormente. Migração neuronal paralela à superfície ocorre durante

o início do desenvolvimento do cerebelo e, em contraste com o córtex cerebral, dentro das três camadas de substância cinzenta do hipocampo e colículo superior, os neurônios na camada mais externa são os mais antigos e os neurônios na camada mais interna são os mais jovens. Estudos moleculares estão começando a definir a base para a organização celular em diferentes áreas ou até mesmo diferentes lados do córtex.

Evidências crescentes indicam que o córtex cerebral aparentemente disforme é uma matriz de **unidades radiais colunares** discreta que consiste em células da glia radial e neuroblastos que migram ao longo delas. Pode haver até 200 milhões de unidades radiais no córtex cerebral humano. As unidades radiais começam como unidades de proliferação, com a maioria dos neurônios corticais gerados entre os dias 40 e 125. Como acontece com muitos outros aspectos da diferenciação neuronal, o número de unidades radiais parece ser sensível à sua própria entrada neural. Em casos de **anoftalmia congênita** (ausência de olhos), a aferência neural a partir das vias visuais para a área do córtex occipital associada à visão está reduzida. Essa condição resulta em anormalidades macroscópicas e microscópicas gerais no córtex visual, principalmente relacionadas a um número reduzido de unidades radiais nesta região.

Medula Espinal

Na medula espinal, *inputs* de muitos nervos sensitivos periféricos estão distribuídos como arcos reflexos locais ou são canalizados para o encéfalo por meio de tratos de axônios. Além disso, mensagens motoras provenientes do encéfalo são distribuídas para locais periféricos adequados por meio de tratos motores e pelas raízes ventrais (motoras) de nervos espinhais individuais.

Os tratos na medula espinal e em outras partes do sistema nervoso central não se tornam completamente mielinizados até períodos tardios do desenvolvimento — às vezes não até anos após o nascimento. Um trato amielínico está ativo em relação ao seu desenvolvimento, com crescimento axonal e ramificação ainda acontecendo. O aparecimento da bainha de mielina não apenas facilita a condução do impulso neural, mas também estabiliza o trato funcional anatomicamente. Uma consequência da mielinização é que após a lesão da medula espinal no pós-natal, a regeneração axonal é pobre, principalmente devido à ação inibitória dos produtos de degradação da mielina sobre o crescimento axonal. Axônios nos mesmos tratos podem muitas vezes se regenerar caso a lesão ocorra antes de a mielinização ter ocorrido.

A medula espinal inicial divide-se em regiões de placa alar e basal, as quais são precursoras para as regiões sensitivas e motoras da medula espinal (Fig. 11.6). A medula espinal madura possui uma organização semelhante, mas estas regiões são adicionalmente subdivididas em componentes somáticos e viscerais. Dentro do encéfalo, outra camada de *input* e *output* é ainda adicionada com componentes “especiais”. Estes componentes encontram-se resumidos no [Quadro 11.1](#).

Quadro 11.1 Regiões Funcionais na Medula Espinal e no

Encéfalo

Placa Alar (Aferente ou Sensitiva)

Aferente somático geral: *input* sensitivo da pele, articulações e músculos

Aferente visceral especial: *input* sensitivo dos corpúsculos gustativos e faringe

Aferente visceral geral: *input* sensitivo das vísceras e coração

Placa Basal (Eferente: Motor ou Autônomo)

Eferente visceral geral: ligação autônoma (dois neurônios) do corno intermédio às vísceras

Eferente visceral especial: nervos motores para os músculos estriados dos arcos faríngeos

Eferente somático geral: nervos motores para os músculos estriados que não os dos arcos faríngeos

Uma alteração macroscópica da medula espinhal que é de importância clínica é o encurtamento relativo da medula espinhal em relação à coluna vertebral ([Fig. 11.24](#)). No primeiro trimestre, a medula espinhal se estende em todo o comprimento do corpo e os nervos espinais passam através dos espaços intervertebrais diretamente opostos ao seu local de origem. Nos últimos meses, o crescimento da parte posterior do corpo ultrapassa o da coluna vertebral e da medula espinhal, mas o crescimento da medula espinhal fica muito atrás do crescimento da coluna vertebral. Esta disparidade é dificilmente visível nas regiões cranianas e torácicas, mas ao nascimento a medula espinhal termina no nível de L3. Na idade adulta a medula espinhal termina em L2.

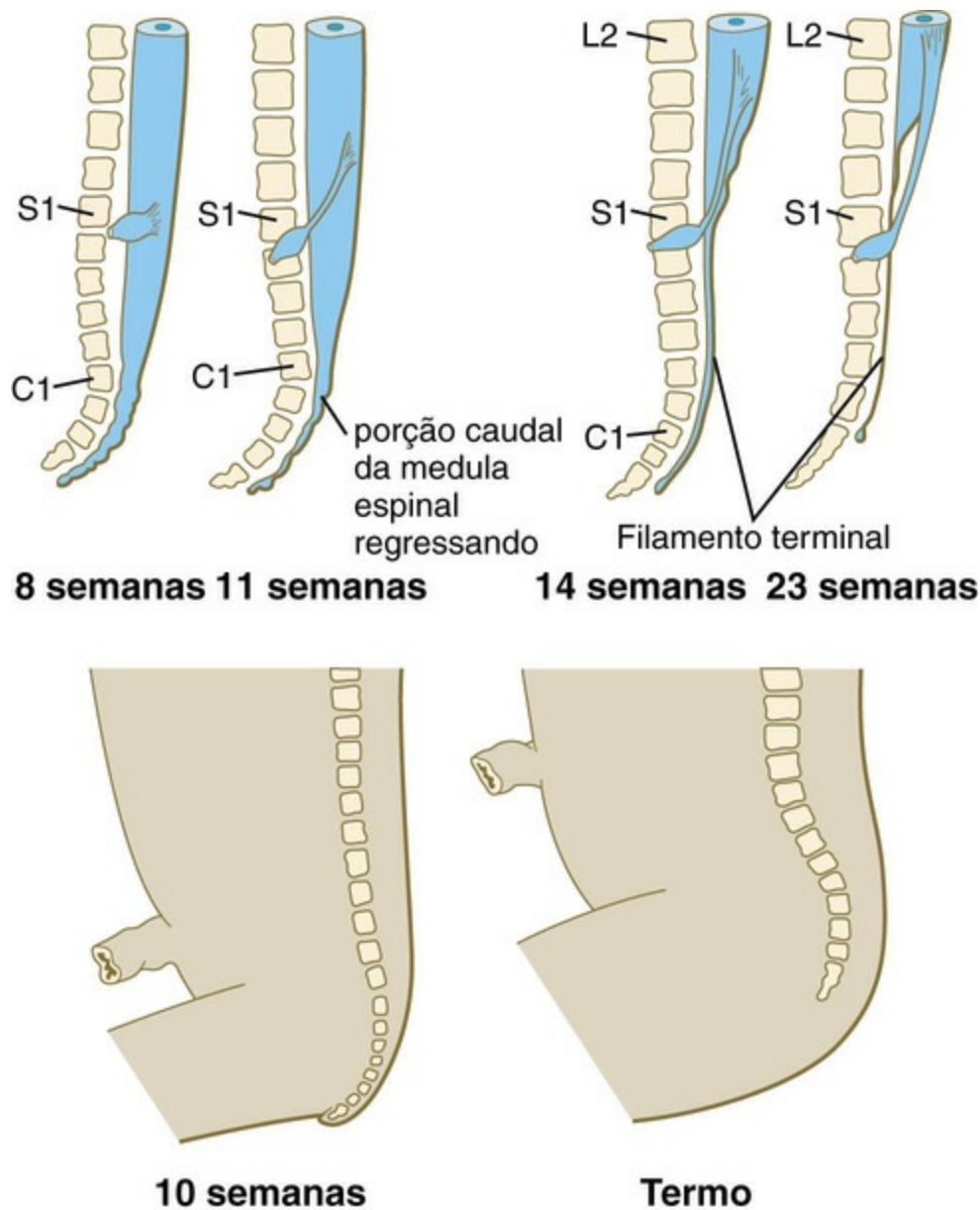


FIG. 11.24 *Acima*, Alterações ao nível da porção terminal da medula espinal em relação as referências ósseas da coluna vertebral durante o desenvolvimento fetal. *Abaixo*, Desenvolvimento da curvatura da coluna vertebral.

A consequência desta disparidade de crescimento é o alongamento considerável das raízes nervosas espinhais lombares e sacrais ventrais e dorsais para acomodar o aumento da distância entre o seu ponto de origem e o espaço intervertebral adequado. Este alongamento dá a essas raízes nervosas a aparência coletiva de uma cauda de um cavalo (daí o seu nome — **cauda equina**). Um **filamento terminal** delgado semelhante a uma corda se estendendo desde o final da medula espinal até a base da coluna vertebral marca a excursão original da medula espinal. Esta disposição é conveniente ao médico, pois o espaço abaixo da terminação da medula espinal é um local seguro para a coleta de fluido cerebrospinal para análise.

Mielencéfalo

O **mielencéfalo**, a subdivisão mais caudal do rombencéfalo (Fig. 11.1 e 11.2.), desenvolve-se na medula oblonga ou **bulbo** do encéfalo adulto (Fig. 11.25). Ele é, em muitos aspectos,

uma estrutura de transição entre o encéfalo e a medula espinhal e o paralelismo existente entre a sua organização funcional e a da medula espinhal é prontamente aparente ([Fig. 11.26](#)). Grande parte da medula oblonga serve como um canal para os tratos que ligam o cérebro com gânglios de entrada e saída na medula espinhal, mas ela também contém centros para a regulação das funções vitais tais como o batimento cardíaco e a respiração.

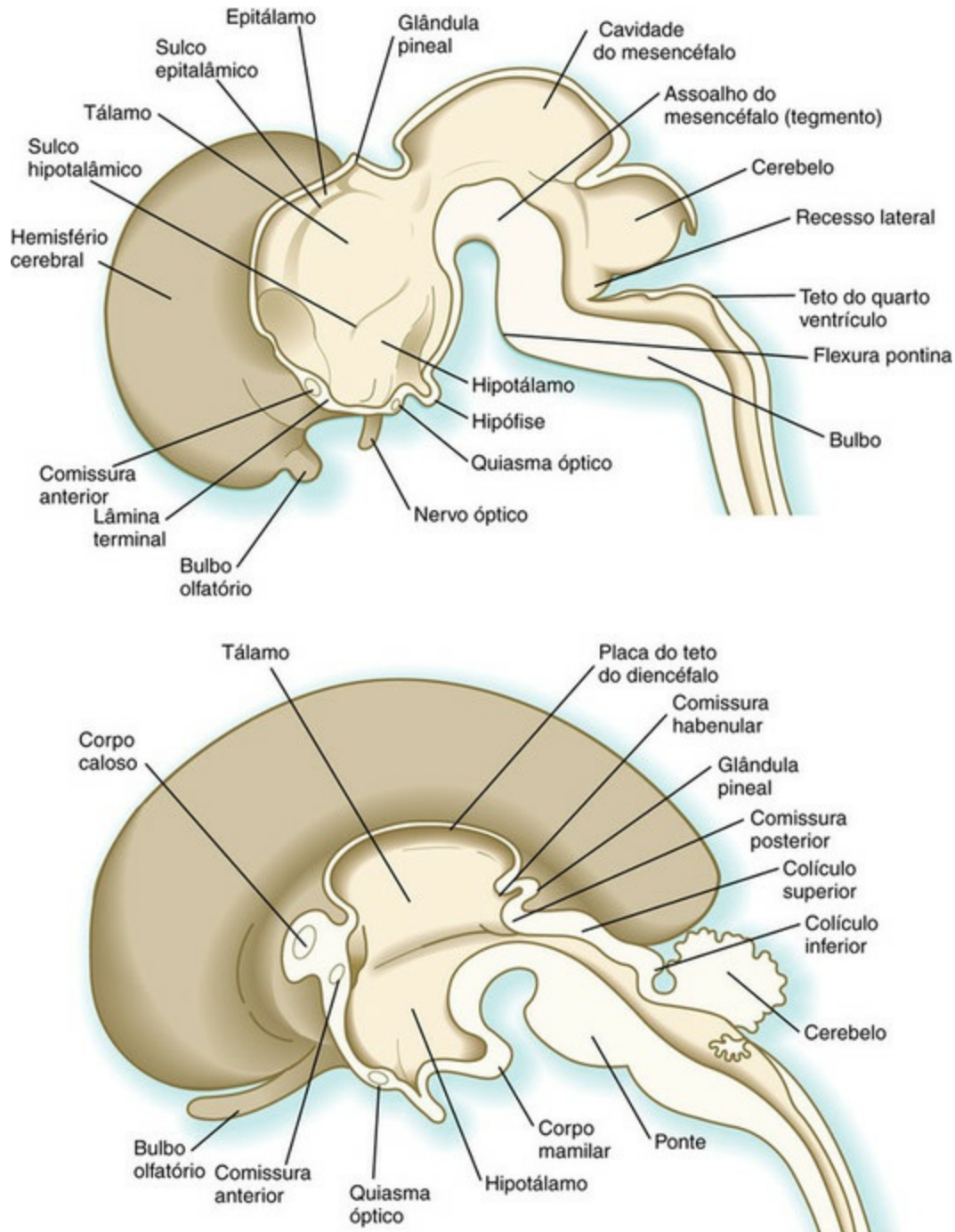


FIG. 11.25 Anatomia do encéfalo na 9ª semana (*acima*) e 16ª semana (*abaixo*) em embriões humanos.

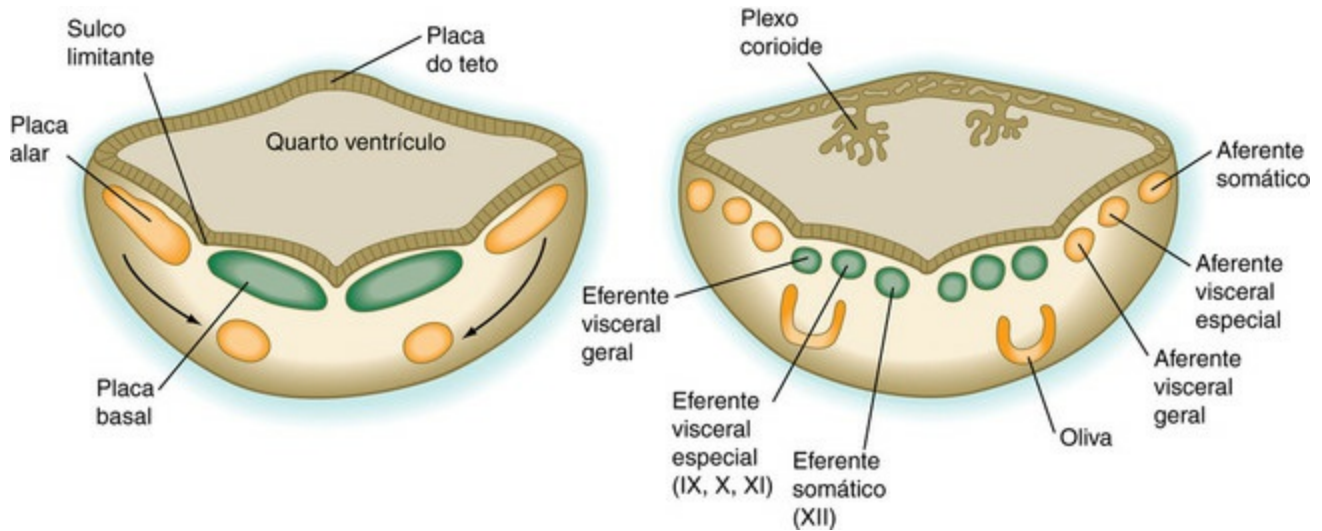


FIG. 11.26 Cortes transversais através do mielencéfalo em desenvolvimento em estágio iniciais (*esquerda*) e finais (*direita*) do desenvolvimento embrionário. Os tratos motores (da placa basal) são mostrados em *verde*; os tratos sensitivos (da placa alar) estão em *laranja*. (Adaptado de Sadler T. Langman's medical embryology, ed 6, Baltimore, 1990, Williams & Wilkins.)

A organização fundamental das placas alar e basal com sulco limitante interveniente é mantido quase inalterado no mielencéfalo. A principal alteração topográfica em relação à medula espinhal é uma expansão pronunciada da placa do teto para formar o teto delgado característico que recobre o canal central expandido, que no mielencéfalo é denominado **quarto ventrículo** (Fig. 11.37) (Detalhes dos ventrículos e das membranas que recobrem o encéfalo e a medula espinhal são apresentados mais adiante neste capítulo).

Colunas de núcleos (agregados de corpos celulares neuronais no encéfalo) **aferentes** viscerais especiais (indo em direção ao encéfalo) e **eferentes** (saindo do encéfalo) aparecem no mielencéfalo para acomodar estruturas derivadas dos arcos faríngeos. Mesmo com conexões neuronais funcionais entre os nervos sensitivos cranianos e os núcleos dentro do mielencéfalo sendo estabelecidos, a expressão do gene *Hox* relacionada aos rombômeros individuais parece estar envolvida na diferenciação de núcleos específicos e tipos de conexões neuronais.

Metencéfalo

O **metencéfalo**, a subdivisão mais cranial do rombencéfalo, consiste em dois componentes principais: a **ponte**, que é diretamente contínua com o bulbo, e o **cerebelo**, um componente filogeneticamente novo e um componente de surgimento ontogeneticamente mais tardio do encéfalo (Fig. 11.25). A formação destas estruturas depende da atividade indutora do FGF-8 que emana do organizador ístmico (Fig. 6.4).

Como o seu próprio nome indica, a ponte, derivada da placa basal, serve como uma ponte que carrega tratos de fibras nervosas entre os centros encefálicos superiores e a medula espinhal. Sua organização fundamental permanece semelhante à do mielencéfalo, com três conjuntos de núcleos aferentes e eferentes (Fig. 11.27). Em adição a esses núcleos, outros núcleos pontinos especiais, que se originaram a partir de neuroblastos derivados da placa alar, estão presentes na substância branca ventral. A

porção caudal da ponte também possui uma placa do teto expandida semelhante àquela do mielencéfalo.

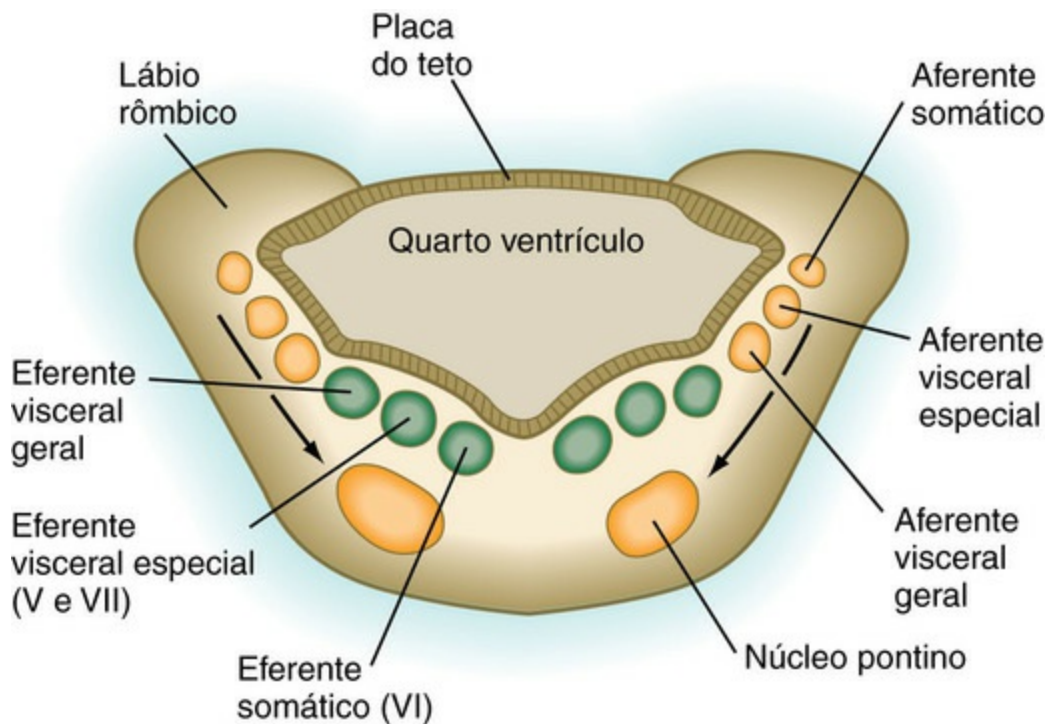


FIG. 11.27 Corte transversal através do metencéfalo em desenvolvimento.

Os tratos motores são mostrados em *verde*; os tratos sensitivos estão em *laranja*. (Adaptado de Sadler T: Langman's medical embryology, ed 6, Baltimore, 1990, Williams & Wilkins.)

O cerebelo, derivado da placa alar, é estrutural e funcionalmente complexo, mas filogeneticamente ele surgiu como uma especialização do sistema vestibular e estava envolvido com o equilíbrio. Outras funções, tais como a orquestração da coordenação geral e o envolvimento nos reflexos auditivos e visuais, foram superimpostos mais tardiamente.

O futuro local do cerebelo é representado primeiramente pelos lábios rômnicos no embrião com 5 a 6 semanas. Os lábios rômnicos representam a borda em forma de diamante (rombo-losango) entre a placa delgada do teto e o corpo principal do rombencéfalo (Fig. 11.28). Os lábios rômnicos, localizados nos rombômeros de 1 a 8 (r1 a r8), são o produto de uma interação indutora entre a placa do teto (através da sinalização do BMP) e o tubo neural no interior do rombencéfalo original. O próprio cerebelo surge a partir dos lábios rômnicos (r1) anteriores (cerebelar), enquanto os lábios rômnicos posteriores (r2 a r8) dão origem aos precursores migratórios de uma variedade de núcleos localizados ventralmente (p. ex., núcleos olivar e pontino; Fig. 11.26 e 11.27), que estão localizados no metencéfalo e rombencéfalo. Logo após a indução dos lábios rômnicos, precursores das **células granulares** migram anteriormente ao longo da região dorsal de r1 a partir dos lábios rômnicos cerebelares para formar um epitélio germinativo transitório denominado **camada granular externa** (Fig. 11.29). Após divisões mitóticas terminais, as células granulares externas pós-mitóticas sofrem uma segunda migração radial mediada por ubiquitina em direção ao interior do futuro cerebelo. Em rota, estas

células passam através de uma camada dos precursores das grandes **células de Purkinje**, que estão migrando radialmente no sentido oposto. Uma vez passando as células de Purkinje, as células granulares em migração se estabelecem na **camada granular interna**, chamada simplesmente de **camada granular** do cerebelo maduro (Fig. 11.30E; Fig. 11.29). Uma forte interação existe entre as células de Purkinje e as células granulares, as quais se tornam o tipo celular mais numeroso dentro de todo o sistema nervoso central. As células de Purkinje secretam o shh, que é um mitógeno chave induzindo a proliferação das células precursoras granulares.

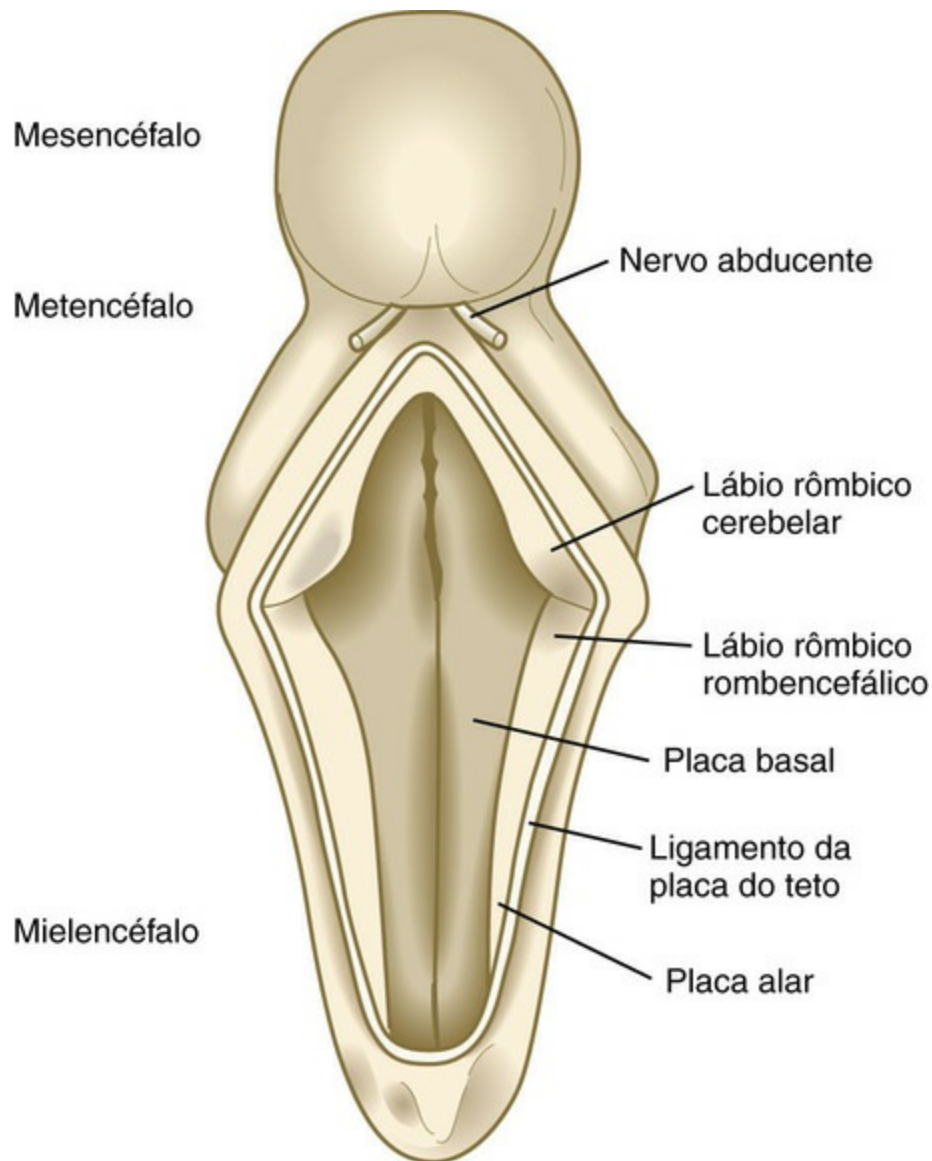


FIG. 11.28 Visão dorsal do mesencéfalo e rombencéfalo de um embrião com cinco semanas. O teto do quarto ventrículo foi aberto.

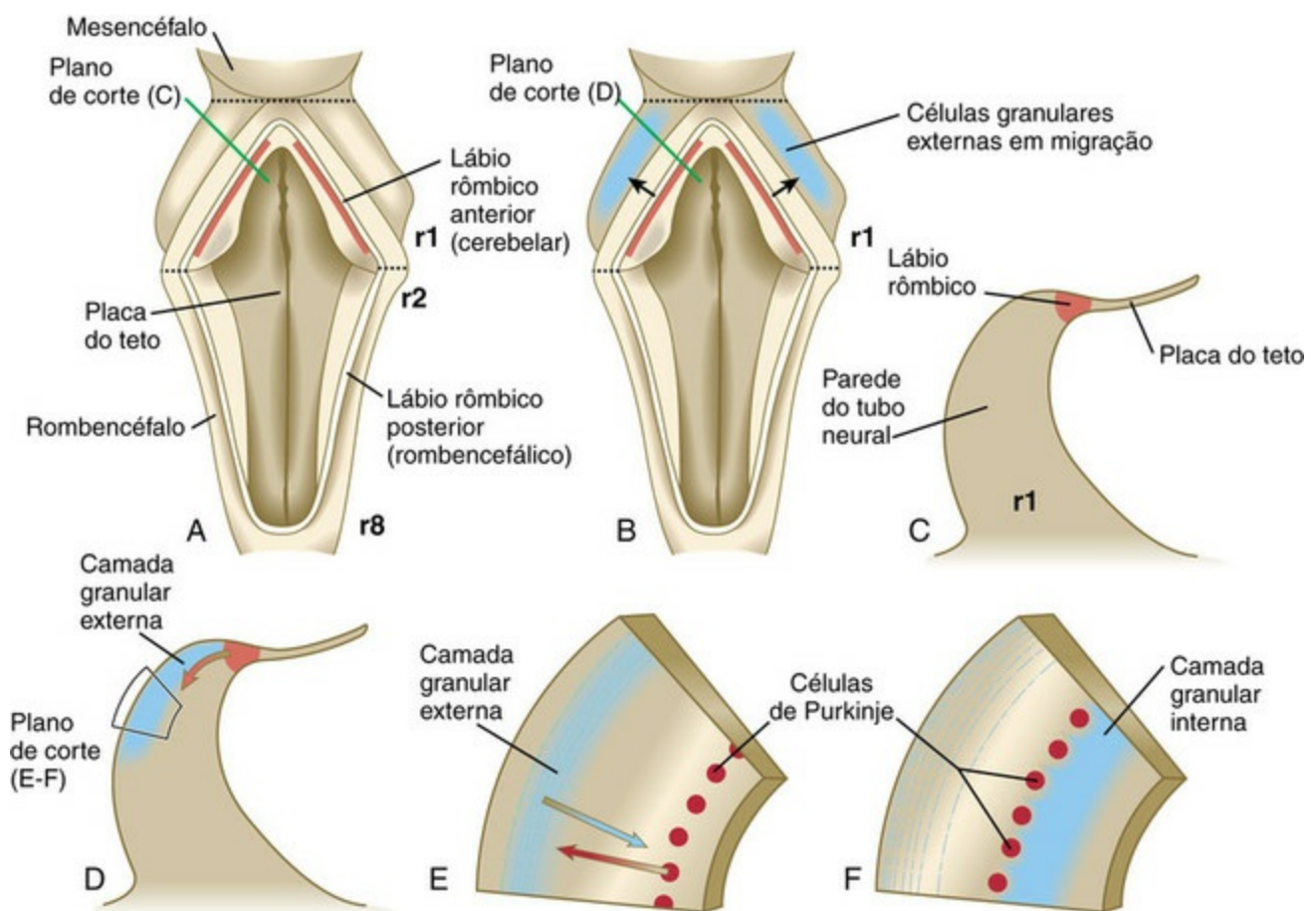


FIG. 11.29 Origem e migração das células precursoras cerebelares.

A, Visão dorsal do rombencéfalo. **B**, Visão dorsal da migração inicial das células da granulares externas. **C**, Visão em corte transversal do estágio pré-migratório, indicado pela *linha vermelha* em **A**. **D**, Visão em corte transversal do estágio migratório inicial, indicado pela *linha vermelha* em **B**. **E** e **F**, Visões em corte transversal dos estágios tardios de migração interna das células granulares externas e migração externa das células de Purkinje.

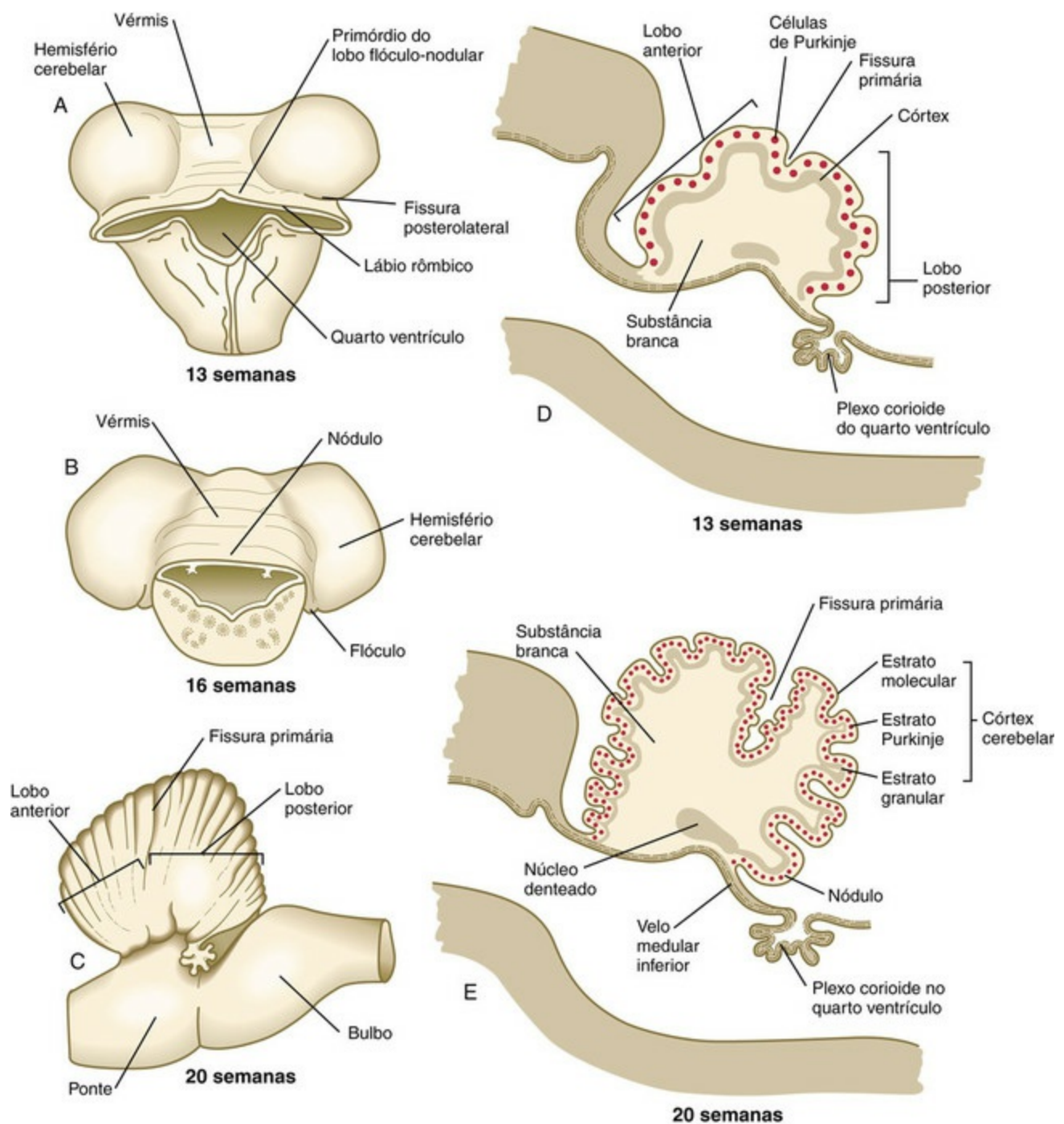


FIG. 11.30 Desenvolvimento do cerebelo.
A e B, Visão dorsal. C, Visão lateral. D e E, Cortes sagitais.

Até ao final do terceiro mês, a expansão dos lábios rômicos cerebelares é principalmente anterior e para dentro, mas posteriormente o rápido crescimento em volume do cerebelo é guiado para fora (**Fig. 11.30**). Conforme o volume do cerebelo em desenvolvimento expande, os dois lábios rômicos laterais se unem na linha mediana, dando assim ao primórdio cerebelar inicial uma aparência de haltere. O cerebelo entra em seguida em um período de rápido desenvolvimento e expansão externa. À medida que o complexo processo de histogênese cerebelar prossegue, muitas fibras emanando a partir do grande número de neurônios gerados no córtex cerebelar deixam o cerebelo através de um par de **pedúnculos cerebelares superiores** maciços que crescem em direção ao mesencéfalo.

Mesencéfalo

O **mesencéfalo**, ou **encéfalo médio**, é estruturalmente uma parte relativamente simples do encéfalo no qual são preservadas as relações fundamentais entre as placas basal e alar (**Fig. 11.31**). Como na medula espinhal, a organização dorsoventral dentro do mesencéfalo é fortemente baseada na sinalização shh do assoalho, que além de promover o desenvolvimento neuronal dentro da placa basal, suprime a expressão de moléculas características da placa alar. Uma função tardia do Otx-2 na região de limite entre as placas alar e basal confina a atividade do shh a parte basal do mesencéfalo.

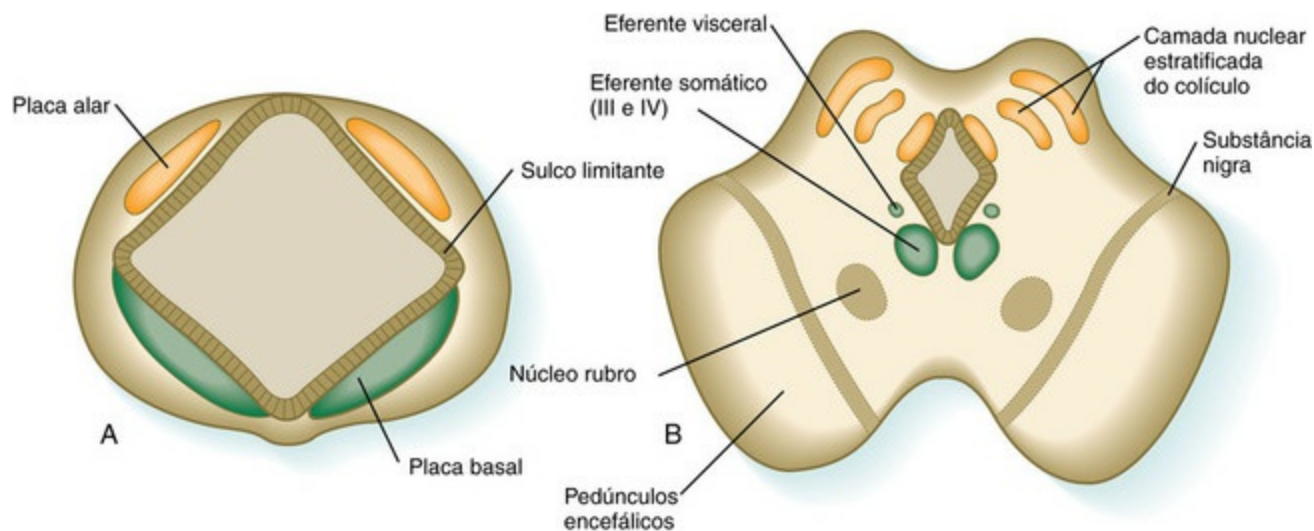


FIG. 11.31 A e B, Corte transversal através do mesencéfalo em desenvolvimento inicial e tardio. Os tratos motores são mostrados em *verde*; os tratos sensitivos estão em *laranja*. (Adaptado de Sadler T: Langman's medical embryology, ed 6, Baltimore, 1990, Williams & Wilkins.)

As placas basais formam uma região rica em neurônios denominada **tegmento**, que representa a localização dos núcleos eferente somáticos dos nervos cranianos III e IV, que inervam a maior parte dos músculos extrínsecos do olho. Um pequeno núcleo eferente visceral, o núcleo de **Edinger-Westphal**, é responsável pela inervação do esfíncter da pupila do olho.

As placas alares formam a parte sensitiva do mesencéfalo (**teto**), que subserve as funções de visão e audição. Em resposta à expressão localizada de En-1 e Pax-7, os neuroblastos que migram em direção ao teto formam dois pares de saliências proeminentes, chamados coletivamente de corpos quadrigêmeos. O par caudal, denominado **colículos inferiores**, é simples em estrutura e parte funcional do sistema auditivo. Os **colículos superiores** assume uma arquitetura mais complexa em camadas pelo padrão de migração dos neuroblastos que dão origem a eles. Os colículos superiores são parte integrante do sistema visual e eles servem como uma importante estação de retransmissão sináptica entre o nervo óptico e as áreas visuais do córtex cerebral (occipital). Conexões entre os colículos superiores e inferiores ajudam a coordenar os reflexos visuais e auditivos.

A terceira principal região do mesencéfalo é representada por protuberâncias ventrolaterais proeminentes de substância branca denominadas **pedúnculos cerebrais**

(crus cerebrais, [Fig. 11.31](#)). Muitos dos principais tratos de fibras descendentes passam através destas estruturas em seu caminho a partir dos hemisférios cerebrais até a medula espinhal.

Diencefalo

Cranial ao mesencéfalo, a organização do encéfalo em desenvolvimento se torna tão altamente modificada que é difícil relacionar a sua morfologia final ao plano fundamental placa alar-placa basal. Acredita-se que as estruturas do prosencéfalo (diencefalo e telencéfalo) são derivadas, altamente modificadas, das placas alares e da placa do teto, sem uma representação principal das placas basais.

O desenvolvimento do diencefalo inicial é caracterizado pelo aparecimento de dois pares de intumescências proeminentes nas paredes laterais do **terceiro ventrículo**. Estas intumescências delimitam o canal central muito expandido nesta região ([Fig. 11.25](#)). O maior par de massas representa o **tálamo** em desenvolvimento, no qual tratos neurais de centros cerebrais superiores fazem sinapse com tratos de outras regiões do encéfalo e tronco encefálico. Entre os muitos núcleos talâmicos estão aqueles que recebem aferências dos sistemas auditivo e visual e as retransmitem às regiões apropriadas do córtex cerebral. Mais tarde no desenvolvimento, as intumescências talâmicas podem se espessar até um ponto onde elas se encontram e se fundem na linha mediana através do terceiro ventrículo. Esta conexão é denominada **aderência intertalâmica**.

Ventral ao tálamo, as intumescências do **hipotálamo** incipiente são separadas do tálamo pelo **sulco hipotalâmico**. Como mencionado anteriormente, o hipotálamo recebe aferências de várias áreas do sistema nervoso central. Ele também atua como um centro regulador mestre que controla muitas funções homeostáticas básicas como o sono, o controle da temperatura, a fome, o equilíbrio de fluidos e o balanço de eletrólitos, as emoções e os ritmos de secreção glandular (p. ex., da hipófise). Muitas das suas funções são neurosecretoras; o hipotálamo serve como uma interface importante entre a integração da informação sensitiva neural e do ambiente humoral do corpo.

Em embriões mais precoces (especificamente embriões em torno de 7 a 8 semanas de gestação), um par de protuberâncias menos proeminente dorsal ao tálamo marca o surgimento do **epítalamo** ([Fig. 11.25](#)), um conjunto relativamente pouco desenvolvido de núcleos relacionados às funções de mastigação e deglutição. A parte mais caudal da placa do teto do diencefalo forma um pequeno divertículo que se torna a **epífise (glândula pineal)**, uma glândula filogeneticamente primitiva que muitas vezes serve como um receptor de luz. Sob a influência dos ciclos de claro-escuro, a glândula pineal secreta (principalmente à noite) **melatonina**, um hormônio que inibe a função do eixo hipofisário-gonadal de controle hormonal.

Uma evaginação ventral do assoalho do diencefalo, conhecida como **infundíbulo**, se une a uma evaginação na linha mediana do estomodeu (**bolsa de Rathke**) para formar os dois componentes da hipófise. O desenvolvimento da hipófise é discutido em detalhes no [Capítulo 14](#).

Os **cálices ópticos** são evaginações principais da parede do diencefalo durante o início

da embriogênese. No início de desenvolvimento, o diencéfalo ventral constitui um único campo óptico, caracterizado pela expressão de Pax-6. Então, o único campo óptico é separado em primórdios ópticos esquerdo e direito pelos movimentos anteriores de células ventrais do diencéfalo, que dependem da expressão do gene *ciclops*. O desenvolvimento posterior dos cálices ópticos e dos nervos ópticos (nervo craniano II) é discutido no [Capítulo 13](#).

Telencéfalo

O desenvolvimento do telencéfalo é o produto da interação entre três centros de padronização do prosencéfalo. O **centro de padronização rostral**, derivado da crista neural anterior inicial ([Fig. 6.4B](#)) secreta FGF-8, que afeta diretamente os outros dois centros de padronização — o **centro de padronização dorsal** (às vezes denominado bainha cortical), que produz BMPs e Wnts, e o **centro de padronização ventral**, o qual produz shh. Atuando através de moléculas tais como o **Emx-2**, o FGF-8 desempenha um papel significativo no crescimento global do telencéfalo. Mutantes para o FGF-8 são caracterizados pela redução do tamanho do telencéfalo e uma mudança em direção a funções sensitivas *versus* funções frontais. Os Wnts produzidos pelo centro de padronização dorsal promovem a formação de estruturas telencefálicas caudais, tais como o hipocampo, e o BMP padroniza a linha mediana dorsal e induz a formação do plexo corioide. Trabalhando através da molécula mais abaixo na sinalização, o **Nkx-2.1**, o FGF-8 oriundo do centro da padronização rostral pode fornecer um passo inicial na ventralização do telencéfalo através do seu efeito sobre o shh. Após estes eventos iniciais de padronização, o desenvolvimento telencefálico é marcado por um enorme crescimento.

O desenvolvimento do **telencéfalo** é dominado pela expansão massiva das **vesículas telencefálicas** bilaterais, que finalmente se tornam os hemisférios cerebrais ([Fig. 11.25](#)). As paredes das vesículas telencefálicas rodeiam os ventrículos laterais expandidos, que estão crescendo a partir do terceiro ventrículo mediano localizado no diencéfalo ([Fig. 11.37](#)). Embora os hemisférios cerebrais apareçam primeiramente como estruturas laterais, a dinâmica do seu crescimento faz com que eles se aproximem da linha mediana sobre o teto do diencéfalo e mesencéfalo ([Fig. 11.32](#)). Os dois hemisférios cerebrais nunca se encontram na linha mediana dorsal porque eles estão separados por uma membrana delgada de tecido conjuntivo (parte da dura-máter), conhecida como a **foice do cérebro**. Abaixo deste septo, os dois hemisférios cerebrais estão ligados pelo teto do epêndima do terceiro ventrículo.

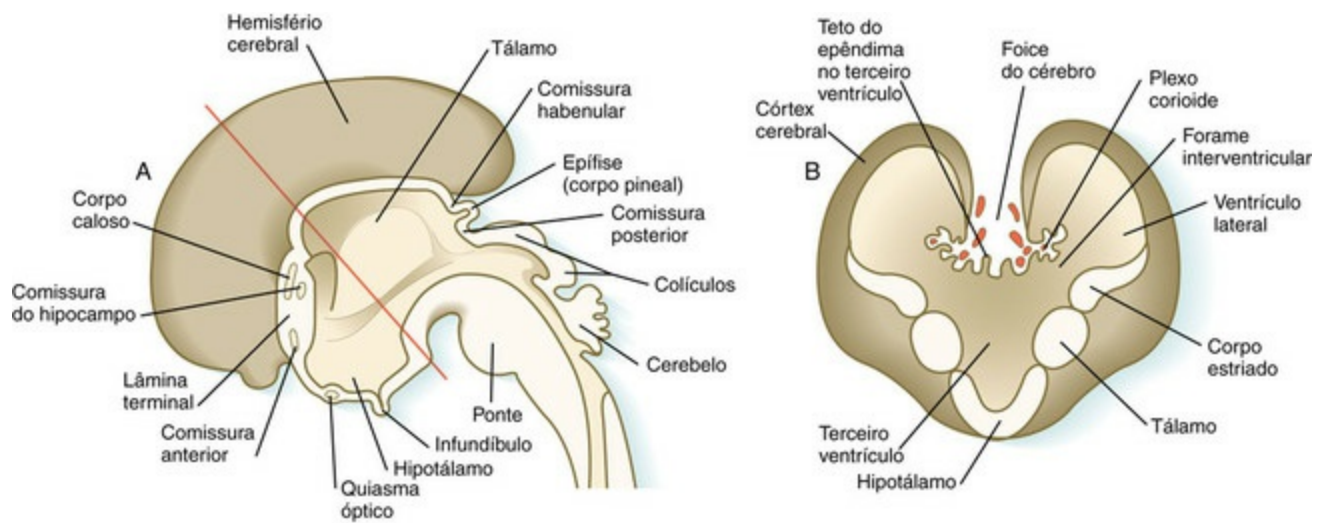


FIG. 11.32 Formação inicial dos hemisférios cerebrais em um embrião com 10 semanas. **A**, Corte sagital através do encéfalo. **B**, Corte transversal através do nível indicado pela *linha vermelha* em **A**. (Adaptado de Moore K, Persaud T: The developing human, ed 5, Philadelphia, 1993, WB Saunders.)

Embora os hemisférios cerebrais se expandam significativamente durante os primeiros meses de gestação, suas superfícies externas permanecem lisas até a décima quarta semana. Com o crescimento continuado, os hemisférios cerebrais sofrem dobramentos em vários níveis de organização. O maior dobramento envolve os grandes **lobos temporais**, que se projetam lateralmente e rostralmente a partir da porção caudal dos hemisférios cerebrais. Do quarto ao nono mês de gestação, os lobos temporais em expansão e os lobos frontal e parietal cobrem completamente áreas do córtex conhecidas como **ínsula** (ilha) (Fig. 11.33). Enquanto essas grandes mudanças na organização estão ocorrendo, outros precursores dos principais limites da superfície do córtex cerebral definitivo estão sendo esculpidos. Diversos sulcos e fissuras principais começam a aparecer já no sexto mês. Pelo oitavo mês, os **sulcos** (fossas) e os **giros** (circunvoluções) que caracterizam o cérebro maduro tomam forma.

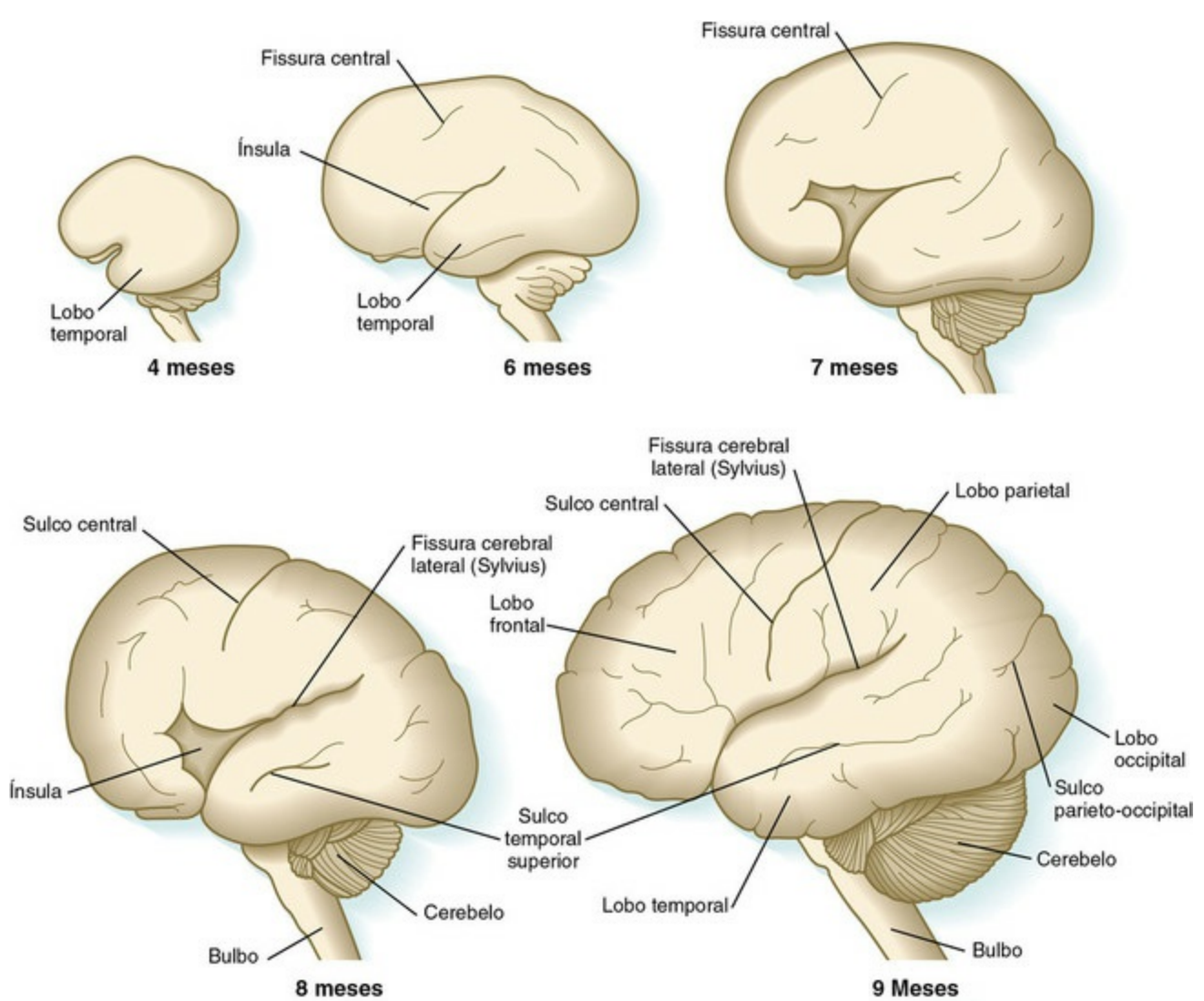


FIG. 11.33 Visão lateral do encéfalo em desenvolvimento.

Internamente, a base de cada vesícula telencefálica se espessa para formar o **corpo estriado** em forma de vírgula (Fig. 11.34). Localizado dorsal ao tálamo, o corpo estriado adquire uma forma mais em C conforme o desenvolvimento progride. Com a diferenciação histológica do córtex cerebral, muitos feixes de fibras convergem para a região do corpo estriado, o qual se torna subdividido em dois núcleos principais — o **núcleo lentiforme** e o **núcleo caudado**. Estas estruturas, que compõem uma complexa aglomeração de núcleos conhecida como **núcleos da base**, estão envolvidas no controle inconsciente do tônus muscular e dos movimentos complexos do corpo.

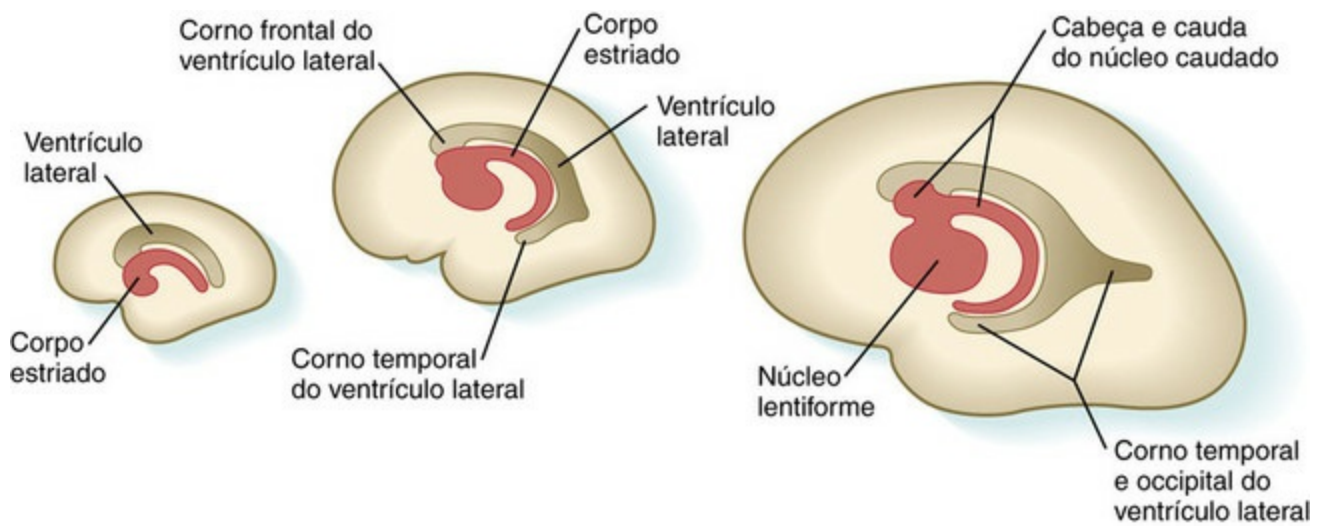


FIG. 11.34 Desenvolvimento do corpo estriado e ventrículos laterais. (Adaptado de Moore K: The developing human, ed 4, Philadelphia, 1988, Saunders.)

Embora as alterações macroscopicamente identificáveis nas vesículas telencefálicas em desenvolvimento sejam muito proeminentes, muitos eventos celulares internos determinam a funcionalidade do telencéfalo. Os detalhes específicos estão além do âmbito deste texto, mas para muitas partes do encéfalo a sequência geral de eventos começa com a regionalização inicial do telencéfalo. Ela é acompanhada pela geração e migração dirigida de precursores neuronais e a formação das várias camadas de córtex cerebral ou a formação de agregados de neurônios nas estruturas internas do telencéfalo ou diencefalo, como o tálamo ou o hipocampo. Quando os corpos celulares neuronais estão adequadamente posicionados, os processos axonais ou dendríticos que crescem a partir deles sofrem um crescimento rigidamente guiado para alvos específicos, como em direção às células piramidais do córtex cerebral. As células piramidais enviam processos longos que podem deixar o telencéfalo como feixes maciços de fibras, como as pirâmides, que são as manifestações macroscópicas dos tratos corticoespinhais que fazem parte do circuito de controle do movimento coordenado.

Além das vesículas telencefálicas, o outro componente principal do telencéfalo inicial é a **lâmina terminal**, que forma a sua parede rostral mediana ([Fig. 11.35](#); [Fig. 11.37A](#)). Inicialmente, os dois hemisférios cerebrais se desenvolvem separadamente, mas pelo fim do primeiro trimestre de gestação, feixes de fibras nervosas começam a atravessar de um hemisfério cerebral ao outro. Muitas destas conexões ocorrem através da lâmina terminal.

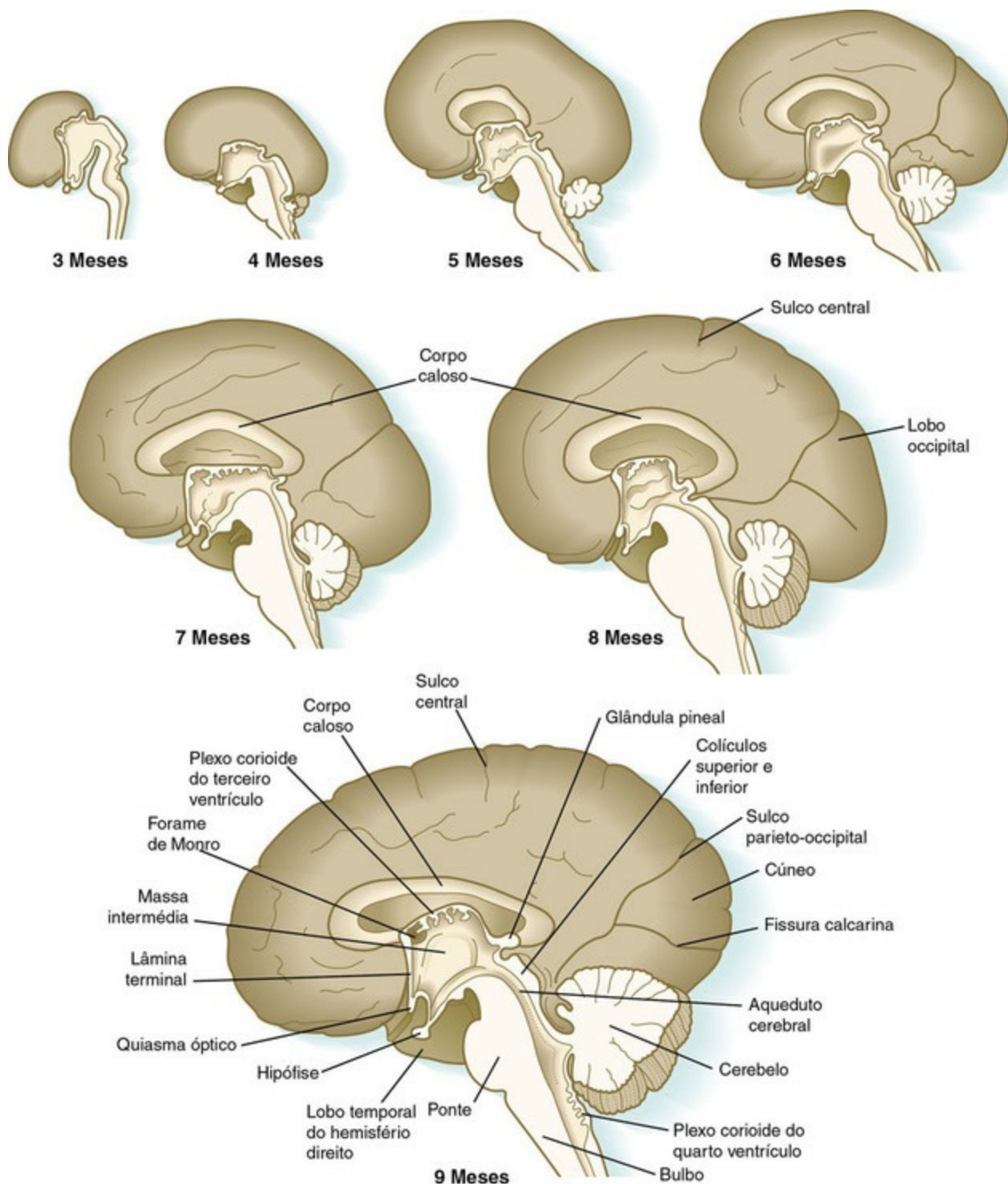


FIG. 11.35 Visão medial do encéfalo em desenvolvimento.

O primeiro conjunto de conexões a aparecer na lâmina terminal torna-se a **comissura anterior** (Fig. 11.25B), que conecta as áreas olfatórias dos dois lados do cérebro. A segunda conexão é a **comissura do hipocampo** (fórnix). A terceira comissura a tomar forma na lâmina terminal é o **corpo caloso**, a conexão mais importante entre as metades direita e esquerda do cérebro. Inicialmente, ela se forma (Fig. 11.32A) aos 74 dias como um pequeno feixe na lâmina terminal, mas ela se expande enormemente para formar uma larga banda conectando uma grande parte da base dos hemisférios cerebrais (Fig. 11.35). A formação do corpo caloso está concluída aos 115 dias. Em mutações do gene *homeobox Emx-2*, o corpo caloso não consegue se formar, levando assim a uma anomalia por vezes denominada de **esquizencefalia** (cérebro dividido). Outras comissuras não

relacionadas à lâmina terminal são as **comissuras posterior** e **habenular** (Fig. 11.32), que estão localizadas próximas à base da glândula pineal e o **quiasma óptico**, na região do diencéfalo onde parte das fibras do nervo óptico atravessam para o outro lado do cérebro.

Os neuroanatomistas subdividem o telencéfalo em vários componentes funcionais que são baseados no desenvolvimento filogenético desta região. O componente mais antigo e primitivo é denominado **rinencéfalo** (também como **arquicórtex** e **paleocórtex**). Conforme o nome indica, ele está fortemente envolvido com o olfato. Os hemisférios cerebrais morfologicamente dominantes são denominados **neocórtex**. Nas fases iniciais de desenvolvimento, grande parte do telencéfalo é ocupado pelas áreas rinencefálicas (Fig. 11.36), mas com a expansão dos hemisférios cerebrais, o neocórtex assume como o componente que ocupa a maior parte da massa cerebral.

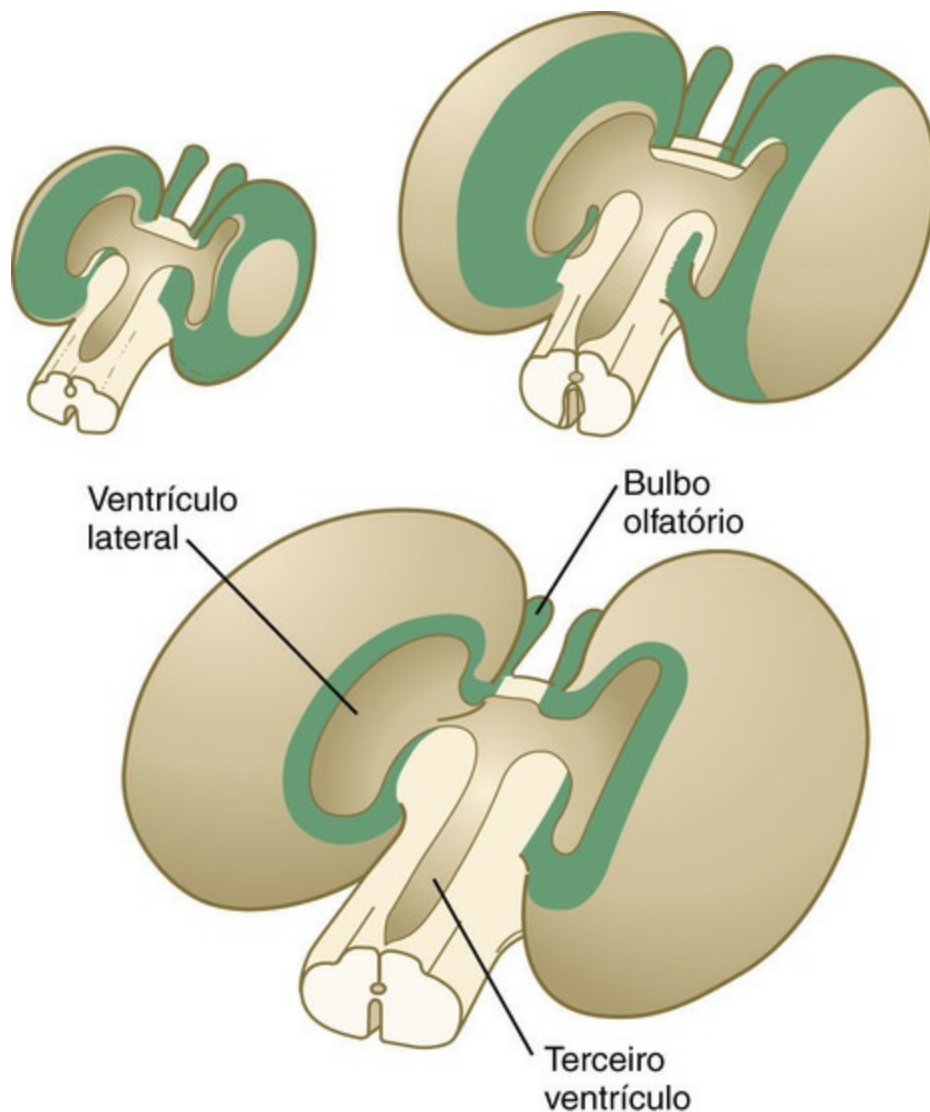


FIG. 11.36 Diminuição da proeminência das áreas do rinencéfalo (verde) do encéfalo conforme o cérebro se expande.

Os **nervos olfatórios** (nervo craniano I), originados dos placódios ectodérmicos pares na cabeça, enviam fibras de volta para os **bulbos olfatórios** que são originados do rinencéfalo. Uma subpopulação de células do placódio olfatório migra ao longo do nervo

olfatório no cérebro e, finalmente, se instala no hipotálamo, onde estas células tornam-se as células que secretam o hormônio liberador do hormônio luteinizante. Interações entre o ectoderme do placódio olfatório e o mesênquima frontonasal derivado da crista neural, mediado em grande parte pelo ácido retinoico produzido pelo mesênquima local, são fundamentais para a geração dos neurônios olfatórios e para que eles façam conexões corretas com o bulbo olfatório no prosencéfalo.

Ventrículos, Meninges e Formação do Fluido Cerebroespinal

O sistema ventricular do encéfalo representa uma expansão do canal central do tubo neural. Conforme certas partes do encéfalo tomam forma, o canal central se expande em **ventrículos** bem definidos que estão conectados por canais mais delgados (Fig. 11.37). Os ventrículos são revestidos por epitélio endotelial e são preenchidos com **fluido cerebroespinal** transparente. O fluido cerebroespinal é formado em áreas especializadas denominadas **plexos corioides**, que estão localizados em regiões específicas no teto do terceiro, quarto e ventrículos laterais. Os plexos corioides são estruturas altamente vascularizadas que se projetam para o interior dos ventrículos (!!Fig. 11.32B) e secretam o fluido cerebroespinal para o interior do sistema ventricular.

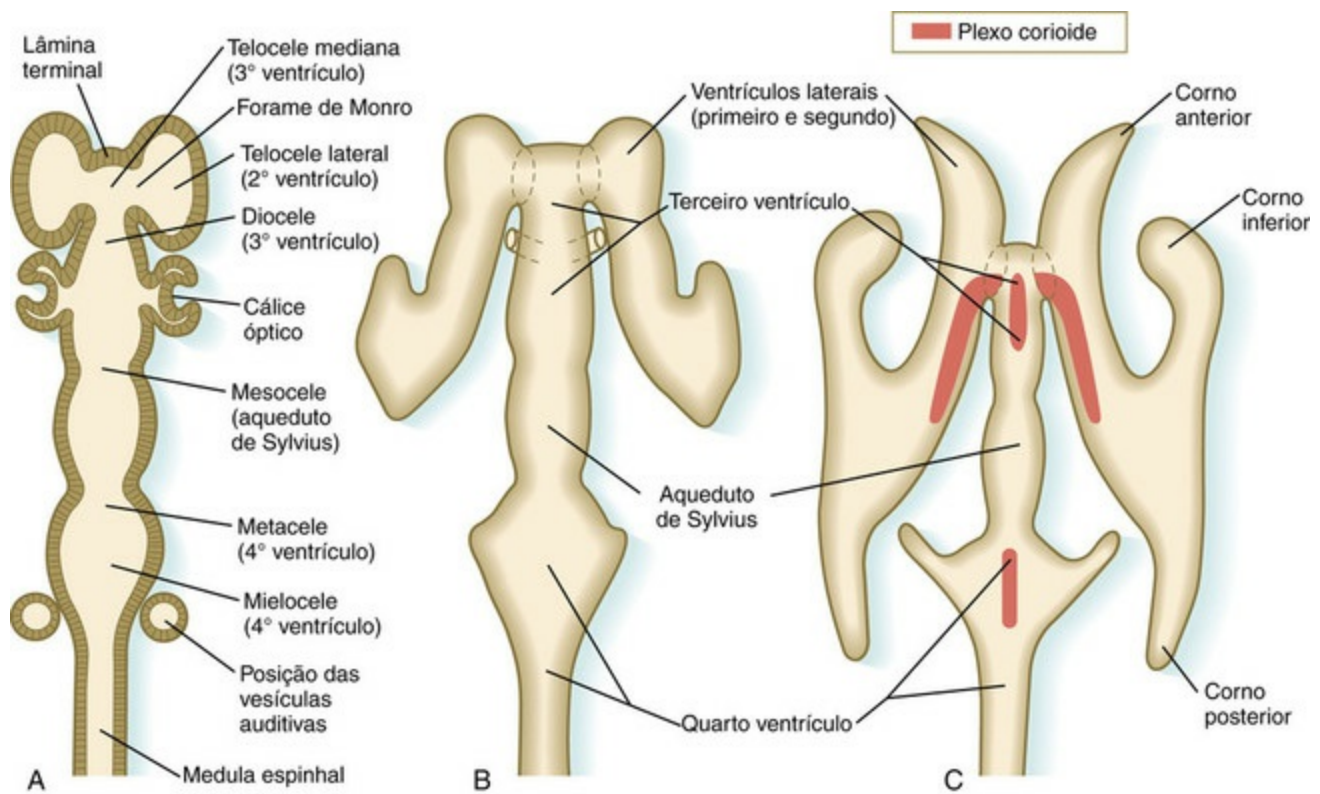


FIG. 11.37 Desenvolvimento do sistema ventricular do encéfalo.

A, Corte em um embrião em desenvolvimento inicial. **B**, Sistema ventricular durante a expansão dos hemisférios cerebrais. **C**, Morfologia pós-natal do sistema ventricular.

Durante o desenvolvimento inicial do encéfalo (equivalente às terceira e quarta semanas de desenvolvimento humano), o fluido cerebroespinal desempenha um papel importante no crescimento global e desenvolvimento do cérebro. Como a quantidade de fluido cerebroespinal aumenta através de um mecanismo osmótico, sua pressão aumenta nas superfícies internas do encéfalo. Esta alteração, juntamente com o possível efeito de fatores de crescimento no líquido, resulta em aumento da atividade mitótica no

neuroepitélio e um aumento considerável na massa do encéfalo. Se o fluido cerebrospinal é desviado das cavidades ventriculares, o crescimento global do encéfalo é reduzido consideravelmente.

No feto, o fluido cerebrospinal possui um percurso circulatório bem caracterizado. Conforme ele se forma, ele flui dos ventrículos laterais para o terceiro ventrículo e, finalmente, para o quarto ventrículo. Muito dele escapa através de três pequenas aberturas no teto do quarto ventrículo e entra no **espaço subaracnóideo** entre duas camadas de meninges. Uma porção significativa do fluido deixa o crânio e banha a medula espinhal como uma camada protetora.

Caso haja um desequilíbrio entre a produção e reabsorção de fluido cerebrospinal ou caso a sua circulação seja bloqueada, o fluido pode acumular-se dentro do sistema ventricular do encéfalo e, por meio de um aumento da pressão mecânica, resultar em um grande alargamento do sistema ventricular. Esta circunstância leva ao adelgaçamento das paredes do encéfalo e um aumento acentuado do diâmetro do crânio, uma condição conhecida como **hidrocefalia** (Fig. 11.38). O bloqueio do fluido pode resultar da **estenose** congênita (estreitamento) das porções estreitas do sistema ventricular ou pode ser o resultado de determinadas infecções virais fetais.



FIG. 11.38 Feto com hidrocefalia pronunciada. (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

Uma malformação específica que causa a hidrocefalia é a **malformação Arnold-Chiari**, na qual partes do cerebelo sofrem herniação pelo forame magno e impedem mecanicamente a drenagem de fluido cerebrospinal do crânio. Esta condição pode estar associada a algumas formas de defeito no fechamento da medula espinhal ou da coluna vertebral. A causa por trás das diversas formas anatómicas da malformação Arnold-Chiari permanece desconhecida.

No início do período fetal, duas camadas de mesênquima aparecem ao redor do encéfalo e da medula espinhal. A camada externa mais espessa, que é de origem mesodérmica, forma a rígida **dura-máter** e os ossos de origem membranáceas da calvária. Uma camada interna delgada de origem da crista neural se subdivide posteriormente em uma **pia-máter** delgada, que está intimamente apostada ao tecido neural e uma **camada aracnoide** intermediária. Espaços formados dentro da camada pia-aracnoide se enchem de fluido cerebrospinal.

Nervos Cranianos

Embora baseados no mesmo plano fundamental dos nervos espinhais, os nervos cranianos (Fig. 11.39) perderam a sua organização segmentada regular e tornaram-se altamente especializados (Tabela 11.2). Uma diferença importante é a tendência de muitos nervos cranianos de serem ou sensitivos (baseado na raiz posterior) ou motores (baseado na raiz anterior), ao invés de mistos, como é o caso dos nervos espinhais.

Tabela 11.2
Nervos Cranianos

Nervo Craniano	Componente Associado do Sistema Nervoso Central	Componentes funcionais	Distribuição
Olfatório (I)	Telencéfalo/ placódio olfatório	Sensitivo especial (olfato)	Área olfatória do nariz
Óptico (II)	Diencefalo (evaginação)	Sensitivo especial (visão)	Retina do olho
Oculomotor (III)	Mesencéfalo	Motor, autonômico (menor)	Músculos intraoculares e quatro extraoculares
Troclear (IV)	Mesencéfalo (istmo)	Motor	Músculo oblíquo superior do olho
Trigêmeo (V)	Metencéfalo (r2, r3, [1° arco faríngeo])	Sensitivo, motor (alguns)	Derivados do 1° arco branquial
Abducente (VI)	Metencéfalo (r5, r6)	Motor	Músculo reto lateral do olho
Facial (VII)	Junção metencéfalo-mielencéfalo (r4 [2° arco faríngeo])	Motor	Derivados do 2° arco branquial
		Sensitivos (alguns)	
		Autonômico (poucos)	
Vestibulococlear (VIII)	Junção metencéfalo-mielencéfalo (r4-6, placódio ótico)	Sensitivo especial (audição, equilíbrio)	Orelha interna
Glossofaríngeo (IX)	Mielencéfalo (r6, r7 [3° arco faríngeo])	Sensitivo, motor (alguns)	Derivados do 3° arco faríngeo
Vago (X)	Mielencéfalo (r7, r8 [4° arco faríngeo])	Sensitivo, motor, autonômico (principal)	Derivados do 4° arco faríngeo
Acessório (XI)	Mielencéfalo (r7, r8 [4° arco faríngeo])	Motor	Intestino, coração, órgãos viscerais
	Medula espinhal	Autonômico (poucos)	Alguns músculos do pescoço
Hipoglosso (XII)	Mielencéfalo (r8 [4° arco])	Motor	Músculos da língua

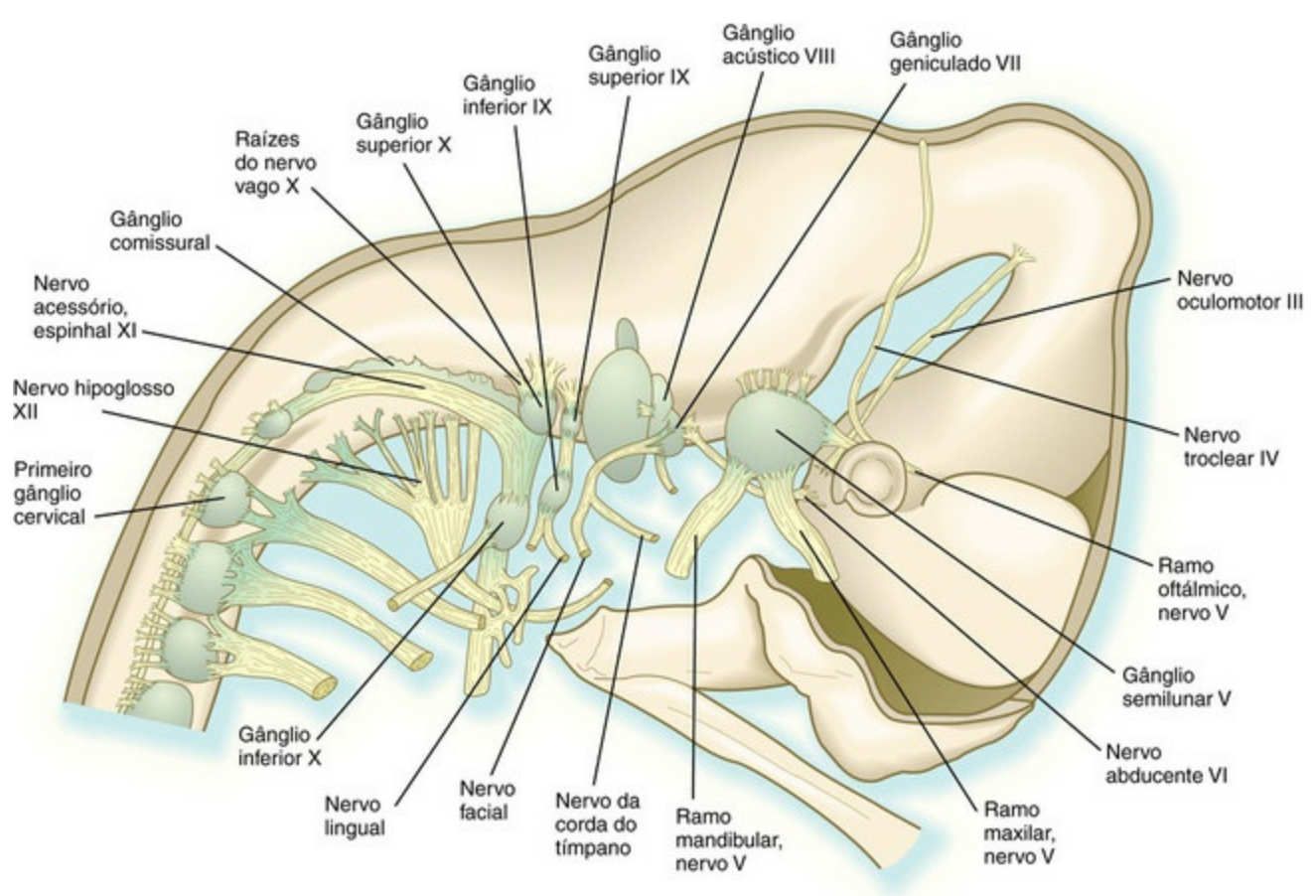


FIG. 11.39 Reconstrução do encéfalo e nervos cranianos de um embrião de porco com 12 mm.

Os nervos cranianos podem ser subdivididos em diversas categorias com base em sua função e origem embrionária. Os nervos cranianos I e II (olfatório e óptico) são muitas vezes considerados como extensões de tratos encefálicos ao invés de nervos verdadeiros. Os nervos cranianos III, IV, VI e XII são nervos motores puros que parecem ter evoluído a partir de raízes ventrais primitivas. Os nervos cranianos V, VII, IX e X são nervos mistos com componentes sensitivos e motores, e cada nervo inerva derivados de um arco faríngeo diferente (Fig. 11.40; Tabela 11.2; Fig. 14.34).

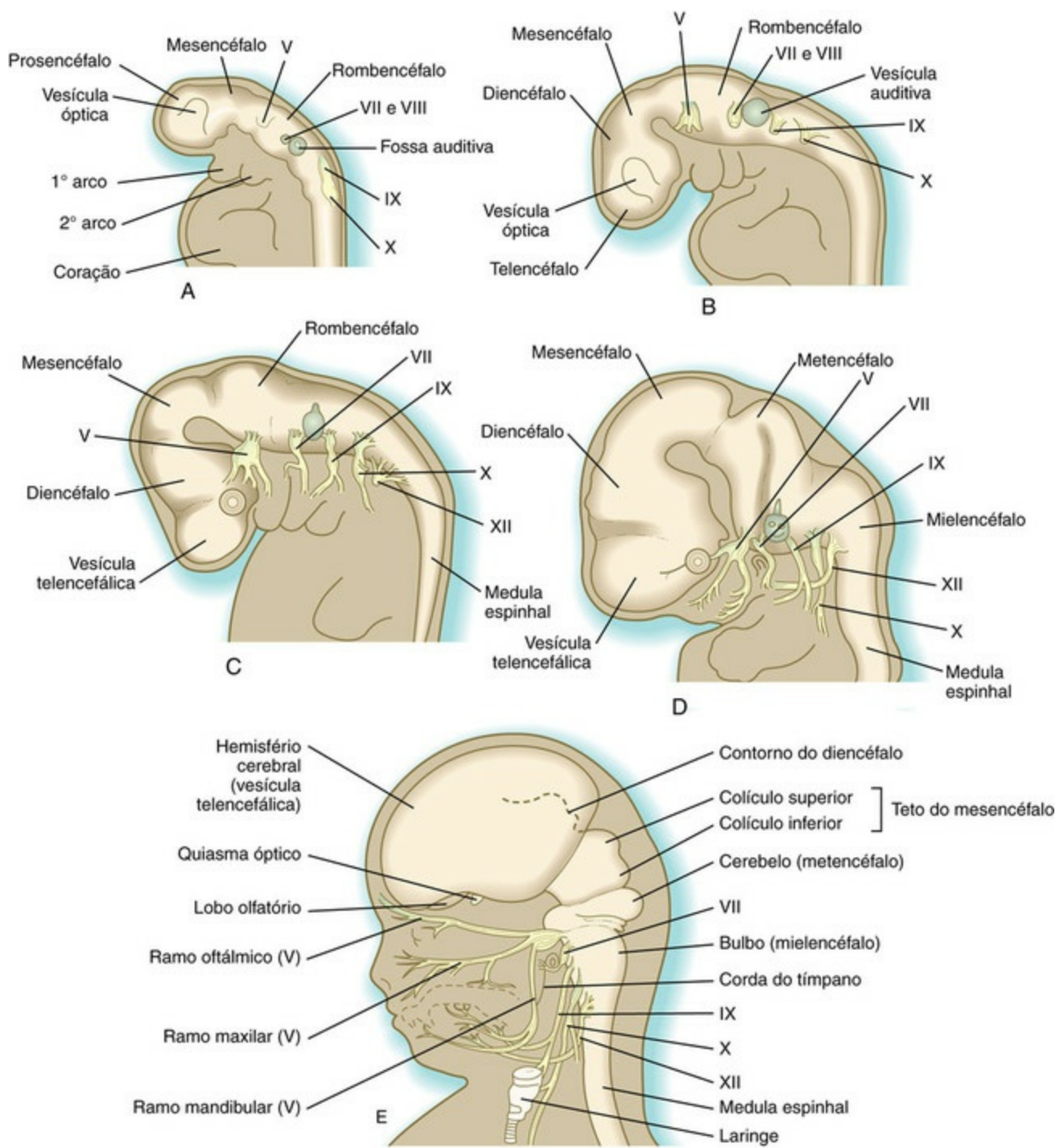


FIG. 11.40 Desenvolvimento dos nervos cranianos em embriões humanos.
A, 3 1/2 semanas. **B**, 4 semanas. **C**, 5 1/2 semanas. **D**, 7 semanas. **E**, 11 semanas.

Os componentes sensoriais dos nervos que inervam os arcos faríngeos (V, VII, IX e X) e o nervo auditivo (VIII) possuem uma origem múltipla a partir da crista neural e dos placódios ectodérmicos, que estão localizados ao longo do encéfalo em desenvolvimento (Fig. 13.1). Estes nervos possuem gânglios sensoriais complexos e muitas vezes múltiplos. Os neurônios em algumas partes dos gânglios originam da crista neural e neurônios de outras partes dos gânglios originam do placódio ectodérmico (placódios ectodérmicos são discutidos na p. 269).

Desenvolvimento da Função Neural

Durante as primeiras cinco semanas do desenvolvimento embrionário, não há nenhuma evidência macroscópica comportamental da função neural. Atividade reflexa primitiva pode ser suscitada primeiramente na sexta semana, quando o toque da pele perioral com cerdas delicadas é acompanhado pela flexão contralateral do pescoço. Durante as próximas seis a oito semanas, a região da pele sensível à estimulação tátil se espalha da face para as palmas das mãos e a parte superior do tórax; pela décima segunda semana, toda a superfície do corpo, exceto a região posterior e o topo da cabeça, é sensível. Conforme estas zonas sensíveis se expandem, a natureza dos reflexos suscitados amadurece a partir de movimentos generalizados a respostas específicas de partes do corpo mais localizadas. Existe uma sequência geral craniocaudal de aparecimento dos movimentos reflexos.

Movimentos descoordenados espontâneos normalmente começam quando o embrião possui mais de sete semanas de idade. Movimentos coordenados mais tardios ([Fig. 18.7](#)) são o resultado do estabelecimento dos tratos motores e arcos reflexos no sistema nervoso central. O desenvolvimento comportamental durante o último trimestre, que foi revelado pelo estudo de bebês nascidos prematuros, é muitas vezes sutil e reflete a maturação estrutural e funcional dos circuitos neuronais.

O desenvolvimento de um circuito funcional pode ser ilustrado pela medula espinhal. Vários estágios de maturação estrutural e funcional podem ser identificados ([Fig. 11.41](#)). O primeiro é um estágio de pré-reflexo, que é caracterizado pela diferenciação inicial (incluindo o crescimento axonal e dendrítico) dos neurônios de acordo com uma sequência bem definida, começando com os neurônios motores, seguido de neurônios sensitivos e, finalmente, incluindo os interneurônios que ligam os dois neurônios anteriores ([Fig. 11.15](#) e [11.41A](#)). O segundo estágio consiste no fechamento do circuito primário, o que permite a expressão de reflexos segmentares locais. Enquanto o circuito local está sendo configurado, outros axônios estão crescendo para baixo em tratos descendentes na medula espinhal ou estão cruzando a partir do lado contralateral da medula espinhal. Quando esses axônios fazem contato com os componentes de um reflexo simples que foi estabelecido no segundo estágio, a base anatômica para os reflexos intersegmentares e contralaterais na medula está configurada. Mais adiante no período fetal, estes circuitos mais complexos estão concluídos e os tratos são mielinizados pelos oligodendrócitos.

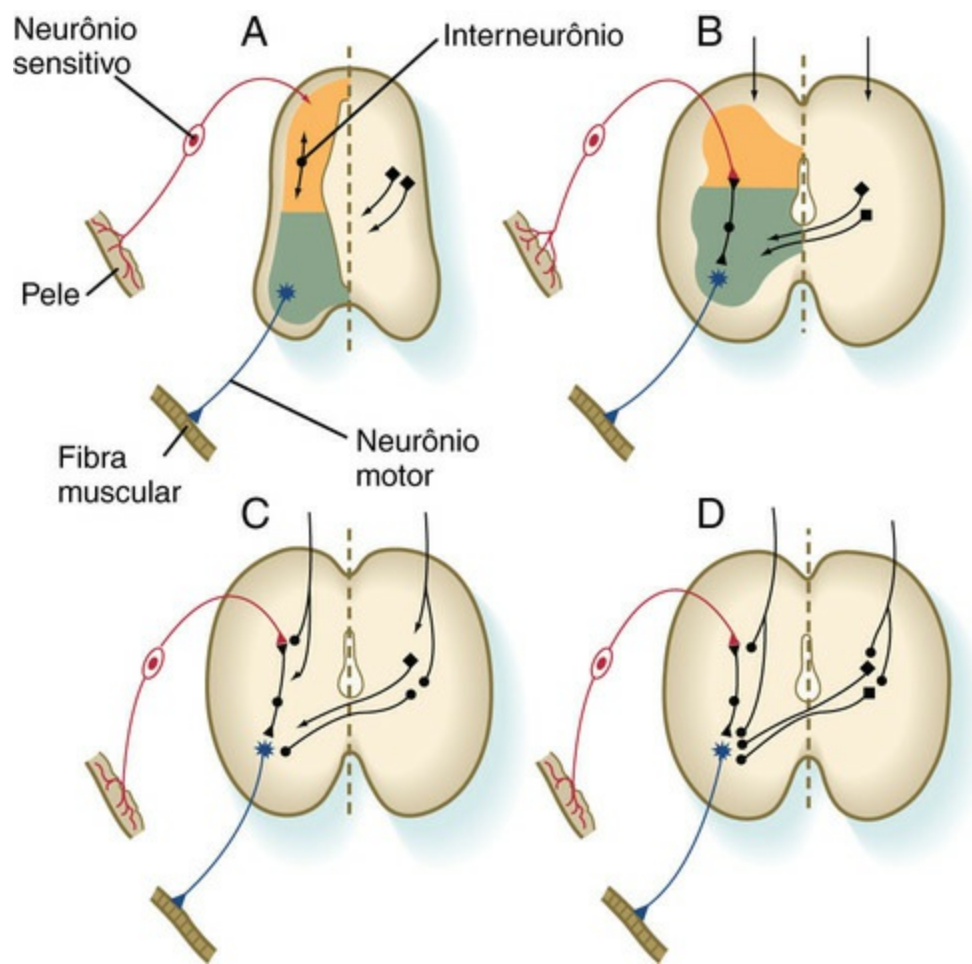


FIG. 11.41 Estágios no desenvolvimento do circuito neural.

A, Estágio pré-sináptico. **B**, Fechamento do circuito reflexo primário. **C**, Conexões com aferências longitudinais e laterais. **D**, Finalização dos circuitos e mielinização. (Baseado em Bodian D: Em Quartan GC, Melnechuk T, Adelman G, eds: The neurosciences: second study program, New York, 1970, Rockefeller University Press, pp 129-140.)

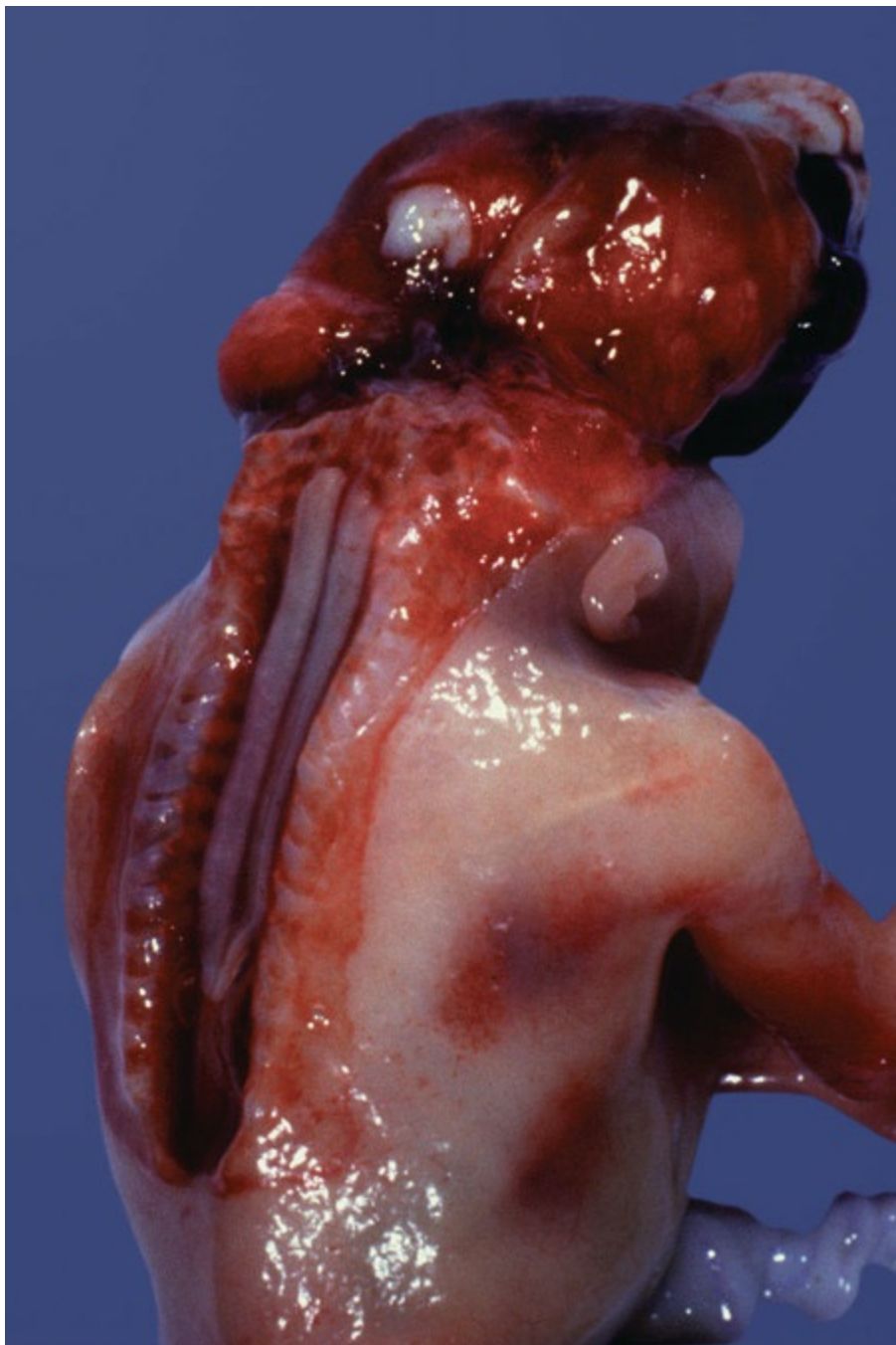


FIG. 11.42 Feto com um caso grave de raquisquise. O encéfalo não está recoberto por ossos cranianos e a medula espinhal de coloração clara está totalmente exposta. (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

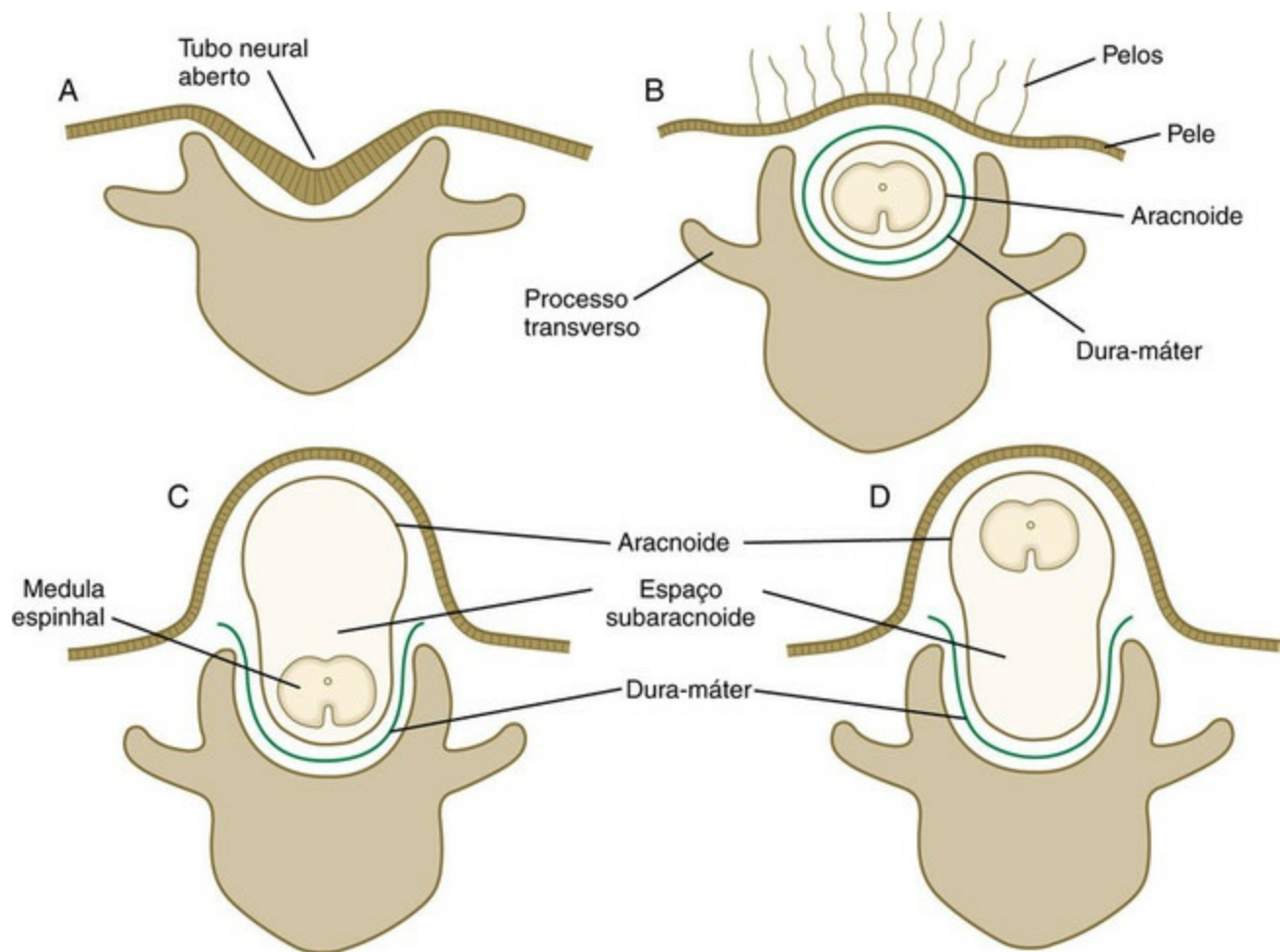


FIG. 11.43 Variedades de defeitos no fechamento da medula espinhal e coluna vertebral. **A**, Raquisque. **B**, Espinha bífida oculta, com crescimento de pelos sobre o defeito. **C**, Meningocele. **D**, Mielomeningocele.

A maturação funcional de tratos individuais, conforme indicado pela sua mielinização, ocorre ao longo de um longo período de tempo e não está completo até o início da idade adulta. Particularmente no início da vida pós-natal, a maturação de tratos funcionais no sistema nervoso pode ser acompanhada por exame clínico neurológico.



A mielinização inicia no sistema nervoso periférico, com as raízes motoras tornando-se mielinizadas antes das raízes sensitivas (que acontece do segundo ao quinto meses). A mielinização inicia na medula espinhal por volta da décima primeira semana e prossegue de acordo com um gradiente craniocaudal. Durante o terceiro trimestre, a mielinização inicia no encéfalo, mas lá, em contraste com o sistema nervoso periférico, a mielinização é vista primeiramente nos tratos sensitivos (p. ex., no sistema visual). A mielinização em tratos de associação complexa no córtex cerebral ocorre após o nascimento. No **trato corticoespinhal**, a principal ligação direta entre o córtex cerebral e os nervos motores que emanam da medula espinhal, a mielinização estende-se caudalmente ao nível da medula apenas pela 40ª semana. A mielinização continua após o nascimento e o seu curso pode ser apreciado pelo aumento da mobilidade das crianças durante o seu primeiro ano de vida.

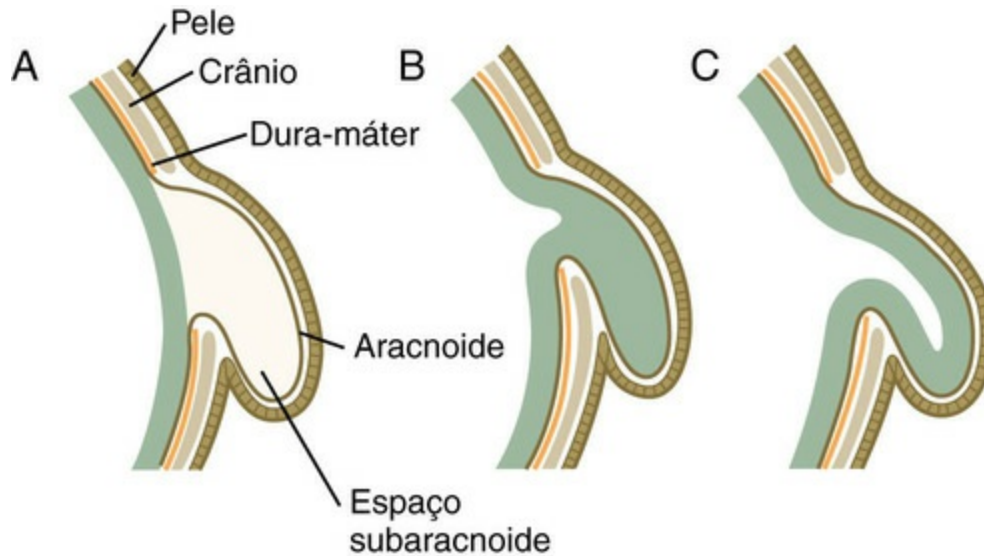


FIG. 11.45 Herniação na região craniana.

A, Meningocele. **B**, Meningoencefalocele. **C**, Meningo-hidroencefalocele.

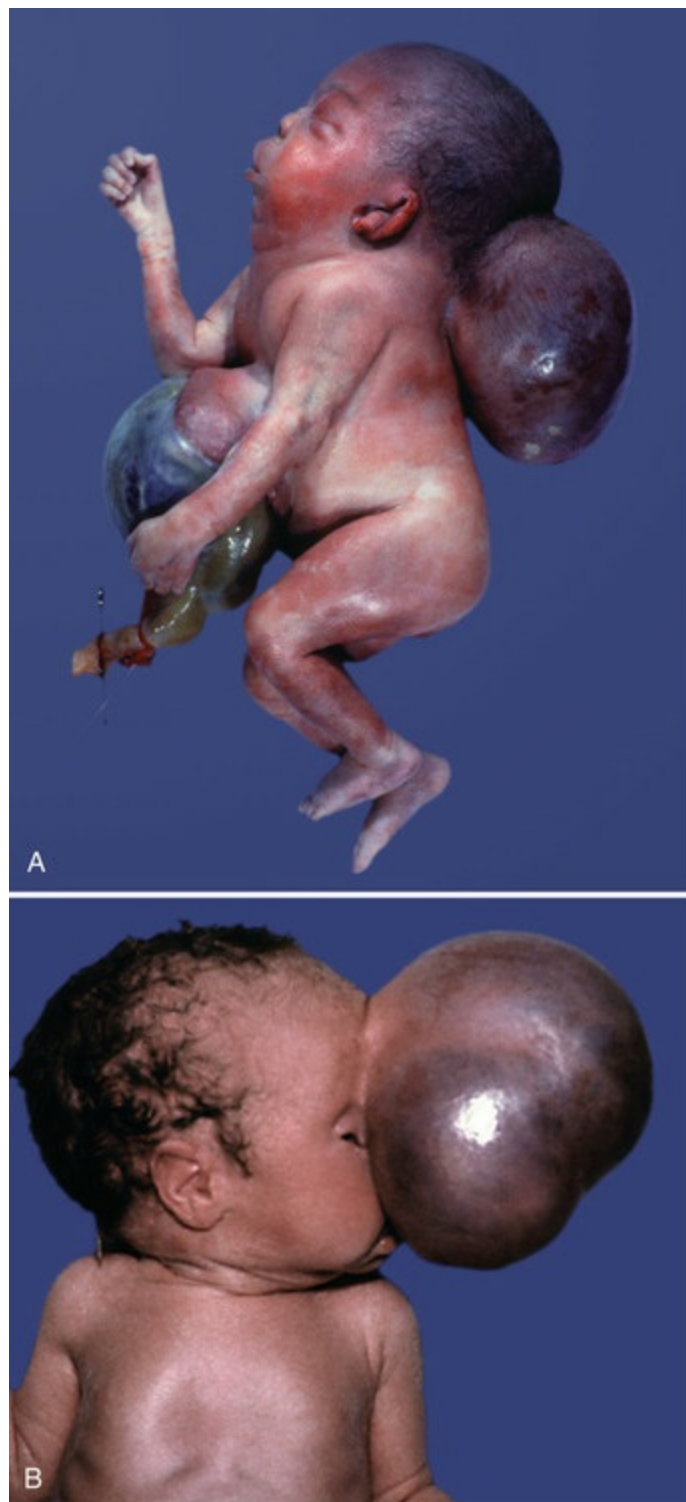


FIG. 11.46 Fetos com uma meningocele occipital (**A**) e uma encefalocele frontal (**B**). (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

A **Correlação Clínica 11.1** apresenta as malformações congênicas do sistema nervoso.

Correlação clínica 11.1 Malformações Congênicas do Sistema Nervoso

Em um sistema orgânico tão proeminente e complexo quanto o sistema nervoso, não é surpreendente que o encéfalo e a medula espinhal estejam sujeitos a uma variedade de malformações congênicas. Estas malformações variam de anomalias estruturais graves resultantes do fechamento incompleto do tubo neural a deficiências funcionais causadas

por fatores desconhecidos que atuam ao final da gestação.

Defeitos no Fechamento do Tubo Neural

A falha do tubo neural em se fechar ocorre mais comumente nos neuróporos anterior e posterior, mas a falha no fechamento de outras regiões também é possível. Nesta condição, a medula espinhal ou o encéfalo na área afetada permanece aberta, com a parede do canal central ou sistema ventricular constituindo a superfície externa. Muitos defeitos de fechamento podem ser diagnosticados através da detecção de níveis elevados de **α -fetoproteína** no fluido amniótico ou por ultrassom. Um defeito no fechamento da medula espinhal é denominado **raquisquis**, e um defeito no fechamento do encéfalo é denominado **craneosquisis**. Um paciente com craneosquisis morre. A raquisquis (Fig. 11.42 e 11.43A) está associada a uma variedade de problemas graves, incluindo infecção crônica, déficits sensitivos e motores e distúrbios da função da bexiga. Estes defeitos geralmente acompanham a anencefalia (Fig. 8.4), na qual há uma deficiência em massa de estruturas cranianas.

Outros Defeitos de Fechamento

Um defeito na formação da cobertura óssea sobrejacente à medula espinhal ou ao encéfalo pode resultar em uma série graduada de anomalias estruturais. Na coluna vertebral, o defeito mais simples é denominado **espinha bífida oculta** (Figura 11.43B), que ocorre em pelo menos 5% da população. A medula espinhal e as meninges permanecem no lugar, mas a cobertura óssea (arco neural) de uma ou mais vértebras está incompleta. Às vezes o defeito passa despercebido por muitos anos. Os arcos neurais são induzidos pela placa do assoalho do tubo neural com a mediação do Msx-2. A espinha bífida oculta provavelmente resulta de um defeito de indução local. O local do defeito nos arcos neurais é muitas vezes marcado por um tufo de pelos. Esta formação localizada de pelo pode resultar da exposição da pele em desenvolvimento a outras influências indutoras do tubo neural ou de seus revestimentos. Normalmente, os arcos neurais atuam como uma barreira para tais influências.

A próxima categoria mais grave de defeito é a **meningocele**, na qual a dura-máter pode estar ausente na região do defeito e a camada aracnoide se protraí proeminentemente abaixo da pele (Fig. 11.43C). No entanto, a medula espinhal permanece no lugar e muitas vezes os sintomas neurológicos são mínimos. A condição mais grave é a **mielomeningocele**, na qual a medula espinhal se protraí ou está totalmente deslocada para o interior do espaço subaracnóideo protraído (Fig. 11.44; Fig. 11.43D). Devido a problemas associados às raízes nervosas deslocadas, os problemas neurológicos estão comumente associados a esta condição.

Um espectro semelhante de anomalias está associado aos defeitos cranianos (Fig. 11.45 e 11.46). Uma **meningocele** está tipicamente associada a um pequeno defeito no crânio, enquanto o tecido encefálico sozinho (**meningoencefalocele**) ou o tecido encefálico contendo parte do sistema ventricular (**meningo- hidroencefalocele**) pode ser protraído através de uma grande abertura no crânio. Dependendo da natureza do tecido que hernia, essas malformações podem estar associadas a déficits neurológicos. As

circunstâncias mecânicas também podem levar à hidrocefalia secundária em alguns casos.

A **microcefalia** é uma condição relativamente rara, caracterizada pelo subdesenvolvimento do encéfalo e do crânio ([Fig. 9.9](#)). A microcefalia primária (em contraste com a microcefalia secundária, que surge após o nascimento) é provavelmente causada por uma redução no número de neurônios formados no cérebro fetal. Ela também pode surgir a partir do fechamento prematuro das suturas cranianas.

Muitos dos defeitos funcionais do sistema nervoso são mal caracterizados e as suas etiologias não são compreendidas. Estudos em camundongos com defeitos no movimento ou comportamento de base genética causados por anormalidades de migração celular ou histogênese em certas regiões do encéfalo sugerem a probabilidade de um espectro paralelo de defeitos humanos. Um bom exemplo é a **lissencefalia**, uma condição caracterizada por uma superfície cerebral lisa ao invés dos giros e sulcos que caracterizam o cérebro normal. Por trás deste defeito grave está a sobreposição em camadas anormal dos neurônios corticais de uma maneira que lembra as características patológicas observadas em ratos reeler ([p. 234](#)). Atualmente, mutações em pelo menos cinco genes que afetam vários aspectos da migração neuronal em direção ao córtex são conhecidas em seres humanos. O **retardo mental** é comum e pode ser atribuído a várias causas genéticas e ambientais. O momento do insulto ao encéfalo pode ser no final do período fetal.

Caso Clínico

Uma criança nasceu com raquisquise da parte inferior da medula espinhal. Durante semanas sucessivas, sua cabeça também começa a aumentar de tamanho. Uma imagem radiológica revela que o sistema ventricular do bebê está muito dilatado e as paredes do encéfalo estão delgadas.

Supondo-se que o bebê sobreviva, quais são alguns dos problemas clínicos que ele enfrentará mais adiante?

Resumo

Durante o fechamento do tubo neural, as suas extremidades abertas são os neuróporos cranial e caudal. O encéfalo recém-formado consiste em três partes: o prosencéfalo, o mesencéfalo e o rombencéfalo. O prosencéfalo subdivide-se mais tarde em telencéfalo e diencéfalo, e o rombencéfalo forma o metencéfalo e o mielencéfalo.

Dentro do tubo neural, as células neuroepiteliais sofrem ativa proliferação mitótica. Suas células-filhas formam as células progenitoras neuronais ou gliais. Entre as células gliais, as células da glia radial atuam como fios-guia para a migração dos neurônios do seu local de origem para as camadas definitivas no cérebro. A micróglia surge do mesoderme.

O tubo neural se divide em zonas ventricular, intermediária e marginal. Os neuroblastos da zona intermediária (futura substância cinzenta) enviam processos que se acumulam principalmente na zona marginal (futura substância branca). O tubo neural também é dividido em uma placa alar dorsal e uma placa basal ventral. A placa basal representa o componente motor da medula espinhal e a placa alar é em grande parte sensitiva.

Através da indução pelo notocorda mediada pelo shh, a placa do assoalho se desenvolve no tubo neural. Influências adicionais do shh, produzidas pelo notocorda e pela placa do assoalho, resultam na indução dos neurônios motores na placa basal.

Grande parte do cérebro em desenvolvimento inicial é uma estrutura altamente segmentada. Esta estrutura está refletida nos rombômeros e molecularmente nos padrões de expressão dos genes *homeobox*. Neurônios e seus processos em desenvolvimento dentro dos rombômeros seguem regras específicas de comportamento em relação aos limites dos rombômeros. Os processos neurais em crescimento na medula espinhal reagem a sinais externos fornecidos pelo ambiente dos somitos. Os neurônios e as células da crista neural podem facilmente penetrar o mesoderme anterior do somito, mas não o posterior.

As estruturas do mesencéfalo e do metencéfalo são especificadas por um centro de sinalização, o organizador ístmico, no limite entre o mesencéfalo e o rombencéfalo. O FGF-8 é uma das principais moléculas de sinalização. O prosencéfalo é dividido em três segmentos denominados prosômeros. O FGF-8, secretado pela crista neural anterior, induz a expressão de Foxg-1, que regula o desenvolvimento do telencéfalo e das vesículas ópticas. O shh secretado pelas estruturas axiais da linha mediana organiza o prosencéfalo ventral.

Um nervo periférico se forma pelo crescimento de axônios motores do corno ventral da medula espinhal. Os axônios em crescimento são revestidos por um cone de crescimento. Esta extremidade em crescimento continuamente amostra o seu ambiente imediato por pistas que orientam a quantidade e a direção do crescimento axonal. O componente motor de um nervo periférico é unido pela parte sensitiva, que é baseada em corpos celulares derivados da crista neural nos gânglios da raiz dorsal, ao longo da medula espinhal. Os axônios e dendritos dos corpos celulares sensitivos penetram na medula espinhal e crescem perifericamente com os axônios motores. As conexões

entre os nervos e os órgãos-alvo são muitas vezes mediadas por fatores tróficos. Os neurônios que não estabelecem conexões com órgãos-alvo periféricos geralmente morrem.

O sistema nervoso autônomo consiste de dois componentes: sistema nervoso simpático e sistema nervoso parassimpático. Ambos os componentes possuem neurônios pré-ganglionares, que surgem do sistema nervoso central, e componentes pós-ganglionares, de origem na crista neural. Normalmente os neurônios simpáticos são adrenérgicos e os neurônios parassimpáticos são colinérgicos. A escolha normal pelo neurotransmissor, contudo, pode ser substituída por fatores ambientais, de modo que um neurônio simpático pode secretar acetilcolina.

A medula espinhal funciona como um caminho para tratos organizados de processos nervosos e como um centro de integração para reflexos locais. Durante o período fetal, o crescimento em comprimento da medula espinhal fica aquém da coluna vertebral, puxando assim as raízes dos nervos e deixando o final da medula espinhal, como a cauda equina.

Dentro do encéfalo, o mielencéfalo mantém uma similaridade organizacional com a medula espinhal em relação aos tratos de passagem, porém centros que controlam a respiração e a frequência cardíaca também se formam nesse local. O metencéfalo contém duas partes: a ponte (que funciona, principalmente, como um condutor) e o cerebelo (que integra e coordena muitos dos movimentos motores e reflexos sensitivos). No cerebelo, o qual se forma a partir dos lábios rômnicos, a substância cinzenta se forma no lado externo. A parte ventral do mesencéfalo é a região através da qual os principais tratos de processos nervosos que conectam centros do córtex cerebral com sítios específicos na medula espinhal passam. A parte dorsal do mesencéfalo desenvolve os colículos superior e inferior, que estão envolvidos na integração de sinais visuais e auditivos.

O diencéfalo e o telencéfalo representam regiões de placa alar modificadas. Muitos núcleos importantes e centros de integração se desenvolvem no diencéfalo, entre eles tálamo, hipotálamo, hipófise neural e glândula pineal. Os olhos também surgem como extensões do diencéfalo. Nos seres humanos, o telencéfalo, em última análise, cresce sobre outras partes do encéfalo. Semelhante ao cerebelo, o telencéfalo está organizado com a substância cinzenta em camadas externas à substância branca. Os neuroblastos migram através da substância branca para estas camadas utilizando as células da glia radial como guias.

Dentro do sistema nervoso central, o canal central se expande para formar uma série de quatro ventrículos encefálicos. Plexos vasculares especializados formam o fluido cerebrospinal, o qual circula pelo sistema nervoso central. Ao redor do encéfalo e da medula espinhal, duas camadas de mesênquima formam as meninges.

Os nervos cranianos são organizados nos mesmos planos fundamentais dos nervos espinhais, mas eles perderam o seu padrão segmentar regular e se tornaram altamente especializados. Alguns são puramente motores, outros puramente sensoriais e os outros são mistos.

Muitas malformações congênitas do sistema nervoso estão baseadas no fechamento

incompleto do tubo neural ou associadas a estruturas ósseas. Na medula espinhal, o espectro de defeitos varia de um tubo neural completamente aberto (raquisquise) a defeitos relativamente menores no arco neural sobre a medula espinhal (espinha bífida oculta). Um espectro semelhante de defeitos é visto no encéfalo.

As funções neurais aparecem em conjunto com a maturação estrutural dos vários componentes do sistema nervoso. A primeira atividade reflexa é vista na sexta semana. Durante semanas sucessivas, os movimentos reflexos se tornam mais complexos e os movimentos espontâneos aparecem. A maturação funcional final coincide com a mielinização dos tratos, a qual não está concluída até muitos anos após o nascimento.

Questões de Revisão

1. Que molécula produzida pelo notocorda é essencial na indução da placa do assoalho do tubo neural?
A Hoxa-5
B Ácido retinoico
C Pax-3
D Msx-1
E Shh
2. O corpo celular dos neurônios motores de um nervo espinhal surge da:
A Placa basal
B Zona marginal
C Placa do assoalho
D Placa do teto
E Placa alar
3. Um bebê com um tufo de pelos sobre a região lombar da coluna vertebral sofre cirurgia para uma anomalia congênita naquela região. Durante a cirurgia, descobriu-se que as camadas de dura-máter e aracnoide sobre a medula espinhal estavam completas, porém os arcos neurais de várias vértebras estavam ausentes. Que doença o bebê apresentava?
A Meningocele
B Meningomielocele
C Encefalocele
D Espinha bífida oculta
E Raquisquise
4. Os cones de crescimento se aderem firmemente a um substrato contendo:
A Acetilcolina
B Laminina
C Adrenalina
D Noradrenalina
E *Sonic hedgehog*
5. A falha completa no fechamento do tubo neural na região da medula espinhal é

chamada:

A Espinha bífida oculta

B Meningocele

C Craneoquiasis

D Raquisquise

E Mielomeningocele

6. Os rombômeros são divisões segmentares do:

A Prosencéfalo

B Mesencéfalo

C Rombencéfalo

D Medula espinhal

E Nenhuma das anteriores

7. A mulher gestante normalmente se torna consciente dos movimentos fetais primeiramente durante que mês de gestação?

A Segundo

B Terceiro

C Quarto

D Sexto

E Oitavo

8. A bolsa de Rathke surge do:

A Diencéfalo

B Ectoderme do estomodeu

C Mesencéfalo

D Endoderme faríngeo

E Infundíbulo

9. Nos primeiros dias após o nascimento, um bebê não evacua e desenvolve um inchaço abdominal. Uma abertura anal está presente. Qual é a doença provável?

10. Qual é a provável aparência da medula espinhal e dos nervos braquiais em um bebê que nasceu com a ausência congênita de um braço (amelia)?

Referências

- Altman, J., Bayer, S. A. *Development of the human spinal cord*. New York: Oxford University Press; 2001.
- Balmer, C. W., LaMantia, A.-S. Noses and neurons: induction, morphogenesis, and neuronal differentiation in the peripheral olfactory pathway. *Dev Dyn*. 2005; 234:464–481.
- Briscoe, J., et al. A homeodomain protein code specifies progenitor cell identity and neuronal fate in the ventral neural tube. *Cell*. 2000; 101:435–445.
- Butler, S. J., Tear, G. Getting axons onto the right path: the role of transcription factors in axon guidance. *Development*. 2007; 134:439–448.
- Cameron, R. S., Rakic, P. Glial cell lineage in the cerebral cortex: a review and synthesis. *Glia*. 1991; 4:124–137.
- Carpenter, E. M. *Hox* genes and spinal cord development. *Dev Neurosci*. 2002; 24:24–34.
- Chandrasekhar, A. Turning heads: development of vertebrate branchiomotor neurons. *Dev Dyn*. 2004; 229:143–161.
- Chilton, J. K. Molecular mechanisms of axon guidance. *Dev Biol*. 2006; 292:13–24.
- Chizikov, V. V., Millen, K. J. Roof plate-dependent patterning of the vertebrate dorsal central nervous system. *Dev Biol*. 2005; 277:287–295.
- Ciani, L., Salinas, P. C. Wnts in the vertebrate nervous system: from patterning to neuronal conductivity. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6:351–362.
- Copp, A. J., Greene, N. D.E. Genetics and development of neural tube defects. *J Pathol*. 2010; 220:217–230.
- Cordes, S. P. Molecular genetics of cranial nerve development in the mouse. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2:611–623.
- Cowan, W. M., Jessell, T. M., Zipursky, S. L. *Molecular and cellular approaches to neural development*. New York: Oxford University Press; 1997.
- Dessaud, E., McMahon, A. P., Briscoe, J. Pattern formation in the vertebrate neural tube: a sonic hedgehog morphogen-regulated transcriptional network. *Development*. 2008; 135:2489–2503.
- Detrait, E. R., et al. Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicol Teratol*. 2005; 27:515–524.
- Dickson, B. J. Molecular mechanisms of axon guidance. *Science*. 2002; 298:1959–1964.
- Eickholt, B. J., et al. Rhombomere interactions control segmental differentiation of hindbrain neurons. *Mol Cell Neurosci*. 2001; 18:141–148.
- Famulski, J. K., et al. Siah regulation of Pard3A controls neuronal cell adhesion during germinal zone exit. *Science*. 2010; 330:1834–1838.
- Farrar, N. R., Spencer, G. E. Pursuing a “turning point” in growth cone research. *Dev Biol*. 2008; 318:102–111.

- Freeman, M. R. Specification and morphogenesis of astrocytes. *Science*. 2010; 330:774–778.
- Fucillo, M., Joyner, A. L., Fishell, G. Morphogen to mitogen: the multiple roles of hedgehog signaling in vertebrate neural development. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7:772–783.
- Gato, A., Desmond, M. E. Why the embryo still matters: CSF and the neuroepithelium as interdependent regulators of embryonic brain growth, morphogenesis and histogenesis. *Dev Biol*. 2009; 327:263–272.
- Ginhoux, F., et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science*. 2010; 330:841–8445.
- Goldberg, J. L. How does an axon grow? *Genes Dev*. 2003; 17:941–958.
- Guillemot, F. Spatial and temporal specification of neural fates by transcription factor codes. *Development*. 2007; 134:3771–3780.
- Hammond, R., et al. Slit-mediated repulsion is a key regulator of motor axon pathfinding in the hindbrain. *Development*. 2005; 132:4483–4495.
- Hatten, M. E. New directions in neuronal migration. *Science*. 2002; 297:1660–1663.
- Hidalgo-Sánchez, M., et al. Specification of the meso-isthmo-cerebellar region: the *Otx2/Gbx2* boundary. *Brain Res Rev*. 2005; 49:134–149.
- Howard, M. J. Mechanisms and perspectives on differentiation of autonomic neurons. *Dev Biol*. 2005; 277:271–286.
- Ille, F., et al. Wnt/BMP signal integration regulates the balance between proliferation and differentiation of neuroepithelial cells in the dorsal spinal cord. *Dev Biol*. 2007; 304:394–408.
- Ingham, P. W., Placzek, M. Orchestrating ontogenesis: variations on a theme by sonic hedgehog. *Nat Rev Genet*. 2006; 7:841–850.
- Islam, S. M., et al. Draxin, a repulsive guidance protein for spinal cord and forebrain commissures. *Science*. 2009; 3223:388–393.
- Kaprielian, Z., Imondi, R., Runko, E. Axon guidance at the midline of the developing CNS. *Anat Rec*. 2000; 261:176–197.
- Kato, M., Dobyns, W. B. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet*. 2003; 12:R89–R96.
- Kaufman, B. A. Neural tube defects. *Pediatr Clin North Am*. 2004; 51:389–419.
- Krispin, S., Nitzann, E., Kalcheim, C. The dorsal neural tube: a dynamic setting for cell fate decisions. *Dev Neurobiol*. 2010; 70:796–812.
- Lambert de Rouvroit, C., Goffinet, A. M. Neuronal migration. *Mech Dev*. 2001; 105:47–56.
- Liu, A., Niswander, L. A. Bone morphogenetic protein signaling and vertebrate nervous system development. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6:945–954.
- Long, H., et al. Conserved roles for Slit and Robo proteins in midline commissural axon guidance. *Neuron*. 2004; 42:213–223.

- Lumsden, A., Krumlauf, R. Patterning the vertebrate neuraxis. *Science*. 1996; 274:1109–1115.
- Marquardt, T., Pfaff, S. L. Cracking the transcriptional code for cell specification in the neural tube. *Cell*. 2001; 106:1–4.
- McInnes, R. R., Michaud, J. Mechanisms regulating the development of the corpus callosum and its agenesis in mouse and human. *Clin Genet*. 2004; 66:276–289.
- Melani, M., Weinstein, B. M. Common factors regulating patterning of the nervous and vascular systems. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2010; 26:639–665.
- Mitchell, L. E., et al. Spina bifida. *Lancet*. 2004; 364:1885–1895.
- Müller, F., O’Rahilly, R. The initial appearance of the cranial nerves and related neuronal migration in staged human embryos. *Cells Tissues Organs*. 2011; 193:215–238.
- Müller, F., O’Rahilly, R. O. The timing and sequence of appearance of neuromeres and their derivatives in staged human embryos. *Acta Anat*. 1997; 158:83–99.
- Nakamura, H., et al. Isthmus organizer for midbrain and hindbrain development. *Brain Res Rev*. 2005; 49:120–126.
- Narita, Y., Rijli, F. M. *Hox* genes in neural patterning and circuit formation in the mouse hindbrain. *Curr Top Dev Biol*. 2009; 88:139–167.
- Norman, M. G. Malformations of the brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996; 55:133–143.
- Oppenheim, R. W. Cell death during development of the nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 1991; 14:453–501.
- O’Rahilly, R., Müller, F. *The embryonic human brain*. New York: Wiley-Liss; 1994.
- Oury, F., et al. *Hoxa2*- and rhombomere-dependent development of the mouse facial somatosensory map. *Science*. 2006; 313:1408–1413.
- Placzek, M., Dodd, J., Jessell, T. M. Discussion point: the case for floor plate induction by the notochord. *Curr Opin Neurobiol*. 2000; 10:15–22.
- Puelles, L. Forebrain development: prosomere model. *Encyclop Neurosci*. 2009; 4:315–319.
- Puelles, L., Rubenstein, J. L.R. Forebrain gene expression domains and the evolving prosomeric model. *Trends Neurosci*. 2003; 26:469–476.
- Puelles, E., et al. *Otx* dose-dependent integrated control of antero-posterior and dorso-ventral patterning of midbrain. *Nat Neurosci*. 2003; 6:453–460.
- Ragsdale, C. W., Grove, E. A. Patterning the mammalian cerebral cortex. *Curr Opin Neurobiol*. 2001; 11:50–58.
- Ramos, C., Robert, B. *msh/Msx* gene family in neural development. *Trends Genet*. 2005; 21:624–632.
- Rash, B. G., Grove, E. A. Area and layer patterning in the developing cerebral cortex. *Curr Opin Neurobiol*. 2006; 16:25–34.
- Rhinn, M., Picker, A., Brand, M. Global and local mechanisms of forebrain and midbrain patterning. *Curr Opin Neurobiol*. 2006; 16:5–12.

- Rowitch, D. H. Glial specification in the vertebrate neural tube. *Nat Rev Neurosci.* 2004; 5:409–419.
- Sarnat, H. B. Molecular genetic classification of central nervous system malformations. *J Child Neurol.* 2000; 15:675–687.
- Sato, T., Joyner, A. L., Nakamura, H. How does Fgf signaling from the isthmus organizer induce midbrain and cerebellum development? *Dev Growth Differ.* 2004; 46:487–494.
- Scholpp, S., et al. Otx1, Otx2 and Irx1b establish and position the ZLI in the diencephalon. *Development.* 2007; 134:3167–3176.
- Sousa, V. H., Fishell, G. Sonic hedgehog functions through dynamic changes in temporal competence in the developing forebrain. *Curr Opin Genet Dev.* 2010; 20:391–399.
- Storm, E. E., et al. Dose-dependent functions of FGF8 in regulating telencephalic patterning centers. *Development.* 2006; 133:1831–1844.
- ten Donkelaar, H. J. Major events in the development of the forebrain. *Eur J Morphol.* 2000; 38:301–308.
- ten Donkelaar, H. J., et al. Development and malformations of the human pyramidal tract. *J Neurol.* 2004; 251:1429–1442.
- Thompson, J., Lovicu, F., Ziman, M. The role of Pax7 in determining the cytoarchitecture of the superior colliculus. *Dev Growth Differ.* 2004; 46:213–218.
- Ulloa, F., Marti, E. Wnt won the war: antagonistic role of Wnt over shh controls dorso-ventral patterning of the vertebrate neural tube. *Dev Dyn.* 2010; 239:69–76.
- Vermeren, M., et al. Integrity of developing spinal motor columns is regulated by neural crest derivatives at motor exit points. *Neuron.* 2003; 37:403–415.
- Wilson, L., Maden, M. The mechanisms of dorsoventral patterning in the vertebrate neural tube. *Dev Biol.* 2005; 282:1–13.
- Wingate, R. J.T. The rhombic lip and early cerebellar development. *Curr Opin Neurobiol.* 2001; 11:82–88.
- Woods, C. G. Human microcephaly. *Curr Opin Neurobiol.* 2004; 14:112–117.
- Ypsilanti, A. R., Zagar, Y., Chédotal, A. Moving away from the midline: new developments for Slit and Robo. *Development.* 2010; 137:1939–1952.
- Zhuang, B.-Q., Sockanathan, S. Dorsal-ventral patterning: a view from the top. *Curr Opin Neurobiol.* 2006; 16:20–24.

¹As alterações tardias no sistema nervoso central são tão extensas que um tratamento exaustivo de mesmo um aspecto, tal como a morfologia, está muito além do objetivo deste livro. Em vez disso, esta sessão enfatiza aspectos fundamentais da organização do sistema nervoso central e resume as principais alterações na organização do encéfalo e da medula espinhal.

Crista Neural

A crista neural, cuja existência foi reconhecida há mais de um século, forma uma gama excepcionalmente ampla de tipos e estruturas celulares, incluindo os vários tipos de nervos e células da glia, tecido conjuntivo, ossos e células pigmentadas. A sua importância e relevância são tais que a crista neural tem sido muitas vezes chamada de quarta camada germinativa do corpo. Não antes de métodos adequados de marcação das células da crista neural tornarem-se disponíveis — primeiro com marcadores isotópicos e, posteriormente, com marcadores biológicos estáveis, anticorpos monoclonais, corantes intracelulares e marcadores genéticos — a crista neural se tornou um dos componentes mais amplamente estudados do embrião de vertebrados. A maioria dos estudos sobre a crista neural tem sido realizada em embrião de aves, devido à sua acessibilidade e disponibilidade de marcadores específicos ([Fig. 9.31](#)). Mais recentemente, a ênfase foi deslocada para estudos em camundongos, especialmente para dissecar controles moleculares, mas parece que a maior parte da informação sobre a biologia da crista neural derivada de aves pode ser aplicada a embriões de mamíferos. Algumas síndromes e malformações importantes baseiam-se em alterações na crista neural. Algumas destas síndromes são apresentadas na [Correlação Clínica 12.1](#), ao final deste capítulo.

História do Desenvolvimento da Crista Neural

A crista neural se origina a partir de células localizadas ao longo das margens laterais da placa neural. Traçar a história da crista neural em qualquer região envolve as seguintes considerações: (1) a sua origem, indução e especificação; (2) transformação do epitélio-mesenquimal e emigração do tubo neural; (3) migração e; (4) diferenciação. Cada uma destas fases do desenvolvimento da crista neural genérica é coberta antes do desenvolvimento da crista neural em regiões específicas do corpo.

Origem, Indução e Especificação

De acordo com os dados mais recentes, as primeiras fases de indução da crista neural podem ocorrer tão cedo quanto a gastrulação, mas de acordo com o modelo clássico, a crista neural surge como resultado de ações indutoras do ectoderme não neural adjacente e possivelmente mesoderme adjacente nas proximidades da placa neural (**Fig. 12.1**). Os sinais indutores do ectoderme são as **proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs)** e **Wnts**. O **fator de crescimento de fibroblastos-8 (FGF-8)** do mesoderme desempenha um papel importante na indução da crista neural em anfíbios, e ele parece estar envolvido também nos mamíferos. O papel das BMPs é complexo e relaciona-se com um gradiente de concentração ao longo da camada de ectoderme conforme a neurulação procede. As concentrações mais elevadas de BMP são vistas no ectoderme lateral e as células expostas a estas concentrações permanecem ectodérmicas. As células no interior da placa neural estão expostas a concentrações mais baixas de BMP por causa das ações inibitórias locais do noggin e da cordina (**Fig. 5.8D**) e, como padrão, eles permanecem neurais. As células na margem da placa neural estão expostas a níveis intermediários de BMP e, nesse ambiente, elas são induzidas a formar células precursoras da crista neural.

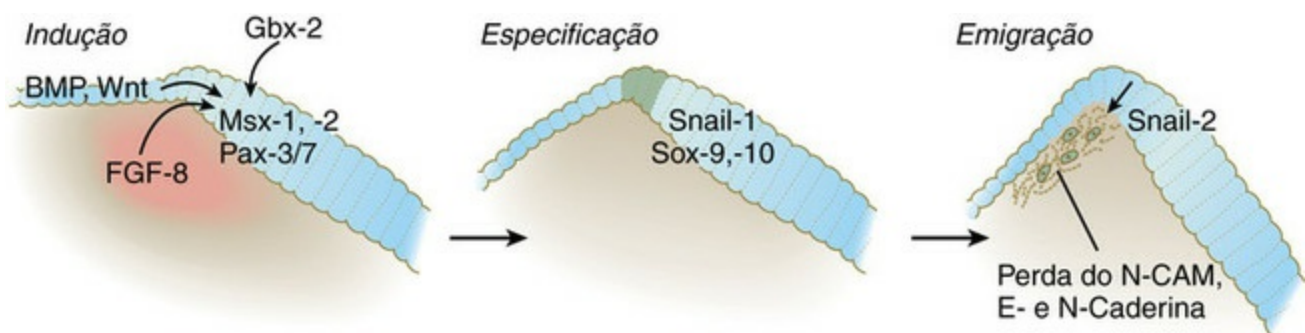


FIG. 12.1 Indução e emigração das células da crista neural do tubo neural.

BMP, proteína morfogenética óssea; FGF-8, fator de crescimento do fibroblasto 8; N-CAM, molécula de adesão celular neural.

Em resposta a estes sinais indutores, as células na margem da placa neural ativam genes que codificam para diversos fatores de transcrição, incluindo o **Msx-1** e **Msx-2**, **Dlx-5**, **Pax-3/Pax-7** e **Gbx-2**. Esses e outros produtos gênicos estimulam uma rede de

genes que transformam as células epiteliais precursoras da crista neural em células mesenquimais móveis que se libertam do neuroepitélio do tubo neural.

Transformação Epitélio-Mesenquimal e Emigração do Tubo Neural

Dentro do tubo neural, as células precursoras da crista neural são epiteliais e estão fortemente aderidas a outras células neuroepiteliais através de uma variedade de conexões intercelulares. Proeminente entre elas estão as **caderinas**. Entre os novos fatores de transcrição com expressão aumentada nas células precursoras da crista neural induzidas estão o **snail-1** e **snail-2** (anteriormente denominado de **slug**) e **Foxd-3**, que são fundamentais ao permitir que as células da crista neural se desprendam do epitélio neural e então migrem para longe na forma de células mesenquimais.* Sob a influência do snail-1 e snail-2, o perfil de caderinas produzidas pelos precursores da crista neural muda de **caderinas tipo I** (p. ex., **N-caderina** e **E-caderina**), que são fortemente adesivas, para **caderinas tipo II**, que são menos adesivas.

As células da crista neural se desprendem do tubo neural no tronco, ao nível do último somito formado ou placa neural na cabeça, pela alteração de sua forma e propriedades daquelas típicas de células neuroepiteliais para a de células mesenquimais. Importante neste processo é a perda da aderência célula a célula. Esta perda é efetuada pela perda de moléculas de adesão celular (CAMs) características do tubo neural (p. ex., N-CAM, E-caderina e N-caderina). Estas moléculas permanecem com a expressão reprimida durante a migração, mas após as células da crista neural terem concluído a sua migração e terem se diferenciado em algumas estruturas (p. ex., gânglios espinais), as CAMs são muitas vezes expressadas novamente.

Na cabeça, onde o fechamento da placa neural ainda não aconteceu, as células da crista neural devem penetrar a lâmina basal subjacente à placa neural. Isto é alcançado através da produção de enzimas que degradam os componentes da lâmina basal e através da emissão de processo que penetra a lâmina basal. No tronco, as células da crista neural não deixam o neuroepitélio até que o tubo neural esteja formado. No entanto, elas não precisam lutar penetrando uma lâmina basal, porque a região dorsal do tubo neural não forma uma lâmina basal até que as células da crista neural tenham emigrado.

Migração das Células da Crista Neural

Após deixar o neuroepitélio, as células da crista neural primeiro encontram um ambiente relativamente livre de células e rico em moléculas da matriz extracelular (**Fig. 12.2**). Neste ambiente, as células sofrem extensas migrações ao longo de várias vias bem definidas. Essas migrações são determinadas pelas propriedades intrínsecas das células da crista neural e pelas características do ambiente externo encontradas pelas células em migração.

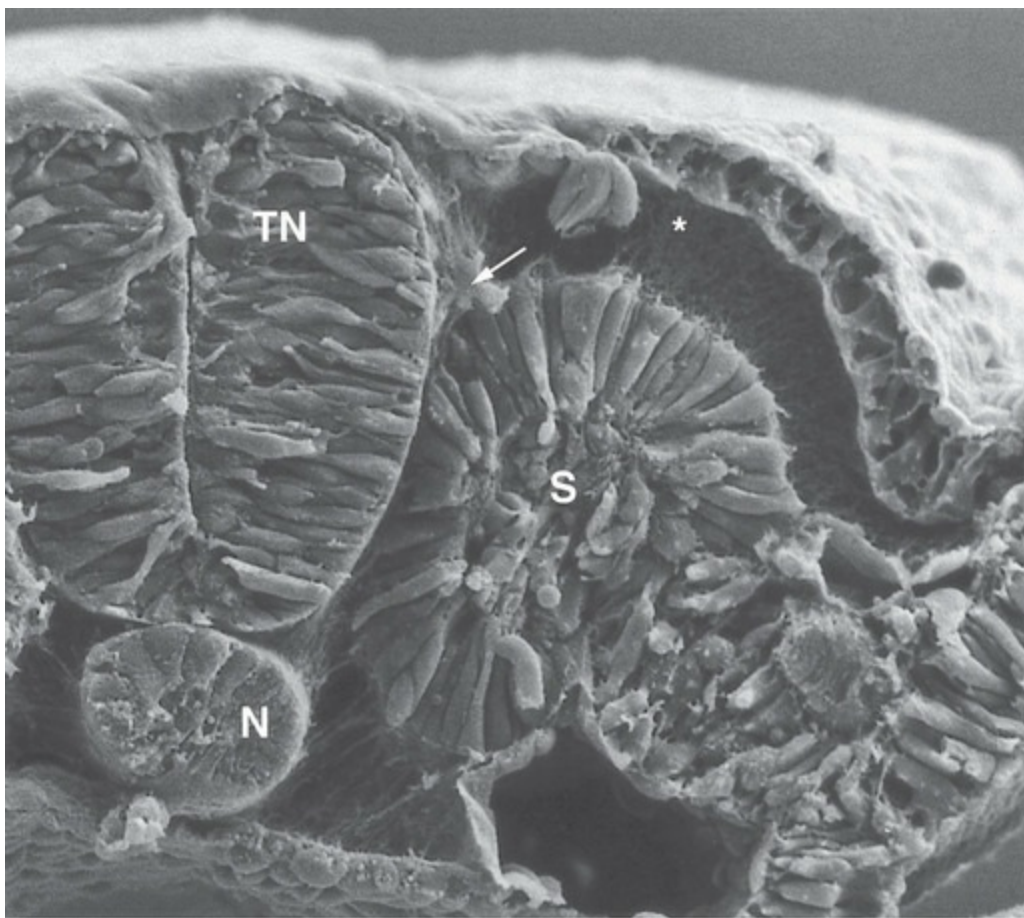


FIG. 12.2 Eletromicrografia de varredura do embrião de galinha, mostrando a migração inicial das células da crista neural (*seta*) para fora do tubo neural (TN). A via subectodérmica da migração da crista neural (*asterisco*) é relativamente livre de células, mas ela contém uma rede delicada de moléculas de matriz extracelular. N, notocorda; S, somito. (Cortesia de K. Tosney, Ann Arbor, Mich.)

A migração da crista neural é influenciada por uma variedade de moléculas que residem na matriz extracelular. Embora a presença de uma lâmina basal possa inibir a sua emigração do tubo neural, as células da crista neural geralmente preferem migrar ao longo da lâmina basal, tais como aquelas do ectoderme de superfície ou do tubo neural, depois de terem deixado o tubo neural. Componentes da matriz extracelular permissivos à migração incluem moléculas encontradas na lâmina basal como a fibronectina, laminina e o colágeno tipo IV ([Fig. 12.3](#)). A adesão e migração ao longo destas moléculas do substrato são mediadas pela família de proteínas de adesão chamadas **integrinas**. Outras moléculas, como proteoglicanos de sulfato de condroitina, não são bons substratos para as células da crista neural e inibem a sua migração.

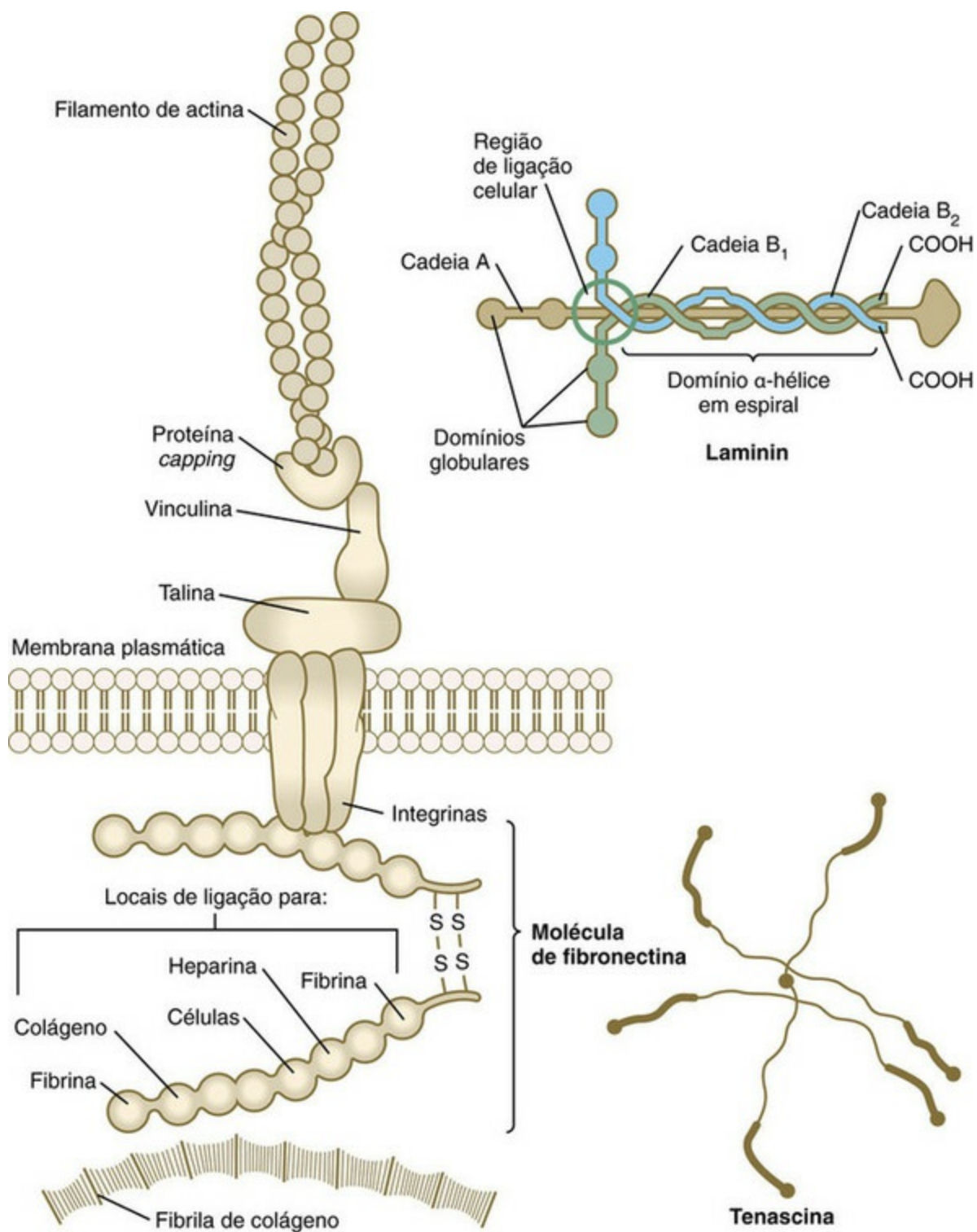


FIG. 12.3 Estrutura de algumas moléculas comuns da matriz extracelular.

As células da crista neural emigram do tubo neural ou pregas neurais em correntes, com cada célula em contato com as vizinhas através de contatos por filopódios. Durante a sua fase de migração, as células da crista neural são extremamente sensíveis a moléculas de orientação, a maioria das quais é inibitória. Entre as mais importantes destas moléculas de orientação estão os pares ligante/receptor **Robo/Slit**, **Neuropilina/Semaforina** e **Ephrin-eph** (Tabela 11.1). Muito menos se sabe sobre as influências de atração sobre a migração das células da crista neural. Durante a migração, as células da crista neural estendem projeções que tanto testam o meio ambiente quanto fazem parte do mecanismo de propulsão. Se uma influência inibitória é encontrada, as projeções colapsam através de sinais provenientes de uma via de **polaridade celular**

planar (p. 87). Este mecanismo funciona como um freio quando as células encontram um ambiente inibitório, mas também está envolvido em sua propulsão adiante. Em uma corrente de migração de células da crista neural, o contato com as células localizadas posteriormente também resulta na emissão de projeções na margem de fuga das células, resultando assim em uma rede de movimento adiante das células líderes. Exemplos específicos do controle ambiental da migração das células da crista neural são apresentados mais adiante neste capítulo. Ainda há muito a ser aprendido sobre o que faz com que as células da crista neural parem de migrar, mas muitas vezes elas param de migrar em áreas onde os sinais repulsivos estão baixos.

Diferenciação das Células da Crista Neural

As células da crista neural se diferenciam, em última análise, em uma gama enorme de estruturas no adulto ([Tabela 12.1](#)). O que controla a sua diferenciação é uma das principais questões da biologia da crista neural. Duas hipóteses contrárias foram propostas. De acordo com uma delas, todas as células da crista neural são iguais em relação ao potencial de desenvolvimento, e a sua diferenciação final é inteiramente determinada pelo ambiente através do qual elas migram e no qual, finalmente, se estabelecem. A outra hipótese sugere que as células pré-migratórias da crista já estão programadas para diferentes destinos de desenvolvimento e que algumas células-tronco são favorecidas, ao passo que outras são inibidas de se desenvolverem adicionalmente durante a migração. Uma pesquisa mais recente indica que a verdadeira resposta pode ser encontrada em algum lugar entre essas duas hipóteses. Evidências crescentes sugerem que entre as células da crista neural em migração existe uma mistura de células cujo destino foi pré-determinado no interior do tubo neural e células cujo fenótipo final depende de influências ambientais.

Tabela 12.1

Principais Derivados da Crista Neural

Crista do Tronco		Crista Cranial e Circunfaringea
SISTEMA NERVOSO		
Sistema nervoso sensitivo	Gânglio espinhal	Gânglio do nervo trigêmeo (V), nervo facial (VII), nervo glossofaringeo (gânglio superior) (IX), nervo vago (gânglio superior) (X)
	Células satélites do gânglio sensitivo	Células satélites do gânglio sensitivo
	Células de Schwann de todos os nervos periféricos, células da glia entérica Células de Merkel	Células de Schwann dos nervos periféricos
Sistema nervoso autônomo	Cadeia de gânglios simpáticos, gânglio colateral: celíaco e mesentérico	Gânglios parassimpáticos: ciliar, etmoidal, esfenopalatino, submandibular, visceral
	Gânglios parassimpáticos: plexos pélvico e visceral	
Meninges	Nada	Leptomeninges do prosencéfalo e parte do mesencéfalo
Células pigmentadas	Melanócitos	Melanócitos
Células endócrinas e paraendócrinas	Medula adrenal, células neurosecretores do coração e pulmões	Corpo carotídeo (células do tipo I), células parafoliculares (gl. tireóidea)
CÉLULAS MESECTODÉRMICAS		
Osso	Nada	Abóboda craniana (escamosa e parte do frontal), nasal e orbital, cápsula auditiva (parte), palato e maxilar, mandíbula, esfenóide (pequena contribuição), trabécula (parte), cartilagens viscerais, cartilagem da orelha externa (parte)
Tecido conjuntivo	Nada	Derme e tecido adiposo da pele; córnea do olho (fibroblastos do estroma e endotélio da córnea); papila dental (odontoblastos); estroma do tecido conjuntivo das glândulas: gl. tireóidea, gl. paratireóidea, timo, salivar, lacrimal; fluxo de saída (região troncoconal) do coração; valvas cardíacas semilunares; paredes da aorta e artérias derivadas dos arcos da aorta; adipócitos
Músculo	Nada	Músculos ciliares, músculo não estriado da derme, músculo não estriado vascular, elementos menores de músculo esquelético (?)

Existe uma correlação entre o tempo de migração das células da crista neural do tubo neural e o seu potencial de desenvolvimento. Muitas células que primeiro começam a migrar têm o potencial para se diferenciar em diferentes tipos celulares. As células da crista que começam a migrar mais tardiamente são capazes de formar apenas derivados característicos dos locais mais dorsais (p. ex., gânglios espinhais), mas não neurônios simpáticos ou células da medula adrenal. As células da crista que deixam o tubo neural por último podem formar apenas células pigmentadas.

Diversos experimentos têm mostrado que o destino de algumas células da crista neural não está irreversivelmente fixado ao longo de uma via única. Um tipo de experimento envolve o transplante de células da crista neural de uma parte do corpo para outra. Por exemplo, muitas células da crista neural do tronco se diferenciam em neurônios simpáticos que produzem noradrenalina como neurotransmissor. Na região craniana, entretanto, as células da crista neural originam neurônios parassimpáticos, que produzem acetilcolina. Caso as células da crista neural torácica sejam transplantadas para a região da cabeça, algumas células se diferenciam em neurônios parassimpáticos colinérgicos ao invés de neurônios simpáticos adrenérgicos que seriam normalmente produzidos. Contrariamente, células da crista neural cranial enxertadas na região torácica respondem ao seu novo ambiente através da formação de neurônios simpáticos

adrenérgicos.

Um exemplo mais notável é a conversão de células periorculares em mesênquima da crista neural, o que em aves normalmente formaria cartilagem, em neurônios, caso eles estejam associados ao tecido intestinal posterior embrionário *in vitro*. Muitas das influências regionais sobre a diferenciação de populações locais de células da crista neural são reconhecidas hoje como interações entre as células da crista neural em migração e tecidos específicos que elas encontram durante a sua migração. Exemplos de interações teciduais que promovem a diferenciação de derivados específicos da crista neural são mostrados na [Tabela 12.2](#).

Tabela 12.2

Fatores Ambientais Promovendo a Diferenciação das Células da Crista Neural

Derivados da Crista Neural	Estruturas de Interação
Ossos da abóbada craniana	Encéfalo
Ossos da base do crânio	Notocorda, encéfalo
Cartilagens do arco faríngeo	Endoderme da faringe
Cartilagem de Meckel	Ectoderme cranial
Osso maxilar	Ectoderme maxilar
Mandíbula	Ectoderme mandibular
Palato	Ectoderme do palato
Cápsula auditiva	Vesícula auditiva
Dentina dos dentes	Ectoderme oral
Estroma glandular: tireóidea, paratireóidea, timo, salivares	Epitélio local
Células cromafins da medula adrenal	Glicocorticoides secretados pelo córtex adrenal
Neurônios entéricos	Parede do intestino
Neurônios simpáticos	Medula espinhal, notocorda, somitos
Neurônios sensitivos	Tecido periférico alvo
Células pigmentadas	Matriz extracelular ao longo da via de migração

A plasticidade de diferenciação das células da crista neural pode ser mostrada através da clonagem de células individuais da crista neural em cultura. No mesmo meio de cultura e aparentemente sob as mesmas condições ambientais, a progênie de células individualmente clonadas frequentemente se diferencia em fenótipos neuronais e não neuronais (p. ex., células pigmentadas). De forma semelhante, caso células individuais da crista neural sejam injetadas *in vivo* com um corante, mais de 50% das células injetadas originam progênies com dois a quatro fenótipos diferentes contendo o corante. Expondo células precursoras da crista neural clonadas a condições ambientais específicas *in vitro*, podemos entender os mecanismos que determinam o fenótipo *in vivo*. Em um experimento, células da crista neural de rato crescidas em condições padrões *in vitro* se diferenciaram em neurônios, mas quando elas foram expostas ao fator de crescimento glial, elas se diferenciaram em células de Schwann, porque o fator de crescimento glial suprimiu sua tendência em se diferenciar em neurônios. De forma semelhante, os fatores de crescimento BMP-2 e BMP-4 levam as células da crista neural a se diferenciarem em neurônios autonômicos, enquanto a exposição destas células ao fator de crescimento transformante- β leva à sua diferenciação em células musculares não estriadas.

Nem todos os tipos de transformação entre os possíveis derivados da crista neural podem ocorrer. Células da crista neural do tronco transplantadas para a cabeça não podem formar cartilagem ou elementos ósseos, apesar disso ser normal às células da crista neural cranial. A maioria dos experimentos sugere que as células mais precoces da

crista neural segregam em linhagens intermediárias que preservam a opção em se diferenciar em diversos, mas não em todos, os tipos fenotípicos individuais. No embrião de galinha, algumas células da crista neural são diferentes das demais em relação aos seus antígenos, mesmo antes delas terem deixado o tubo neural.

Muitas células da crista neural são bipotentes, dependendo dos sinais do seu ambiente local que geram pistas para a sua diferenciação final. Cardiomiócitos em cultura secretam uma proteína que converte neurônios simpáticos pós-mitóticos de um fenótipo adrenérgico (neurotransmissor noradrenalina) em um fenótipo colinérgico (neurotransmissor acetilcolina) ([Fig. 11.22](#)). Durante o desenvolvimento normal, os neurônios simpáticos que inervam as glândulas sudoríferas são catecolaminérgicos até que os seus axônios de fato entrem em contato com as glândulas sudoríferas. Neste momento, eles se tornam colinérgicos.

Principais Divisões da Crista Neural

A crista neural surge de um amplo espectro craniocaudal, desde o prosencéfalo até a futura região sacral. Por muitos anos, era tradição subdividir a crista neural em componentes do tronco e cranial. Nos últimos anos, entretanto, tem se tornado muito evidente que a crista neural na região rombencefálica posterior, frequentemente denominada crista circunfaríngea, representa outra grande subdivisão semeando células para a região faríngea, o trato de saída do coração e os grandes vasos e em grande parte dos derivados da crista associados ao intestino.

Crista Neural do Tronco

A crista neural do tronco se estende desde o nível do sexto somito até os somitos mais caudais. Três vias de migração são comumente descritas ([Fig. 12.4](#)). Estas vias ocorrem em sequências diferentes e estão sujeitas a controles diferentes. As primeiras células da crista neural a deixar o tubo neural migram ao redor e entre os somitos, os quais ainda estão em uma configuração epitelial. Sua via de migração segue os vasos sanguíneos intersomíticos e as células rapidamente alcançam a região da aorta dorsal ([Fig. 12.4](#), via 1). Pode ser que nesta etapa inicial nenhuma outra via esteja disponível para a migração destas células. Estas células constituem a linhagem simpatoadrenal.

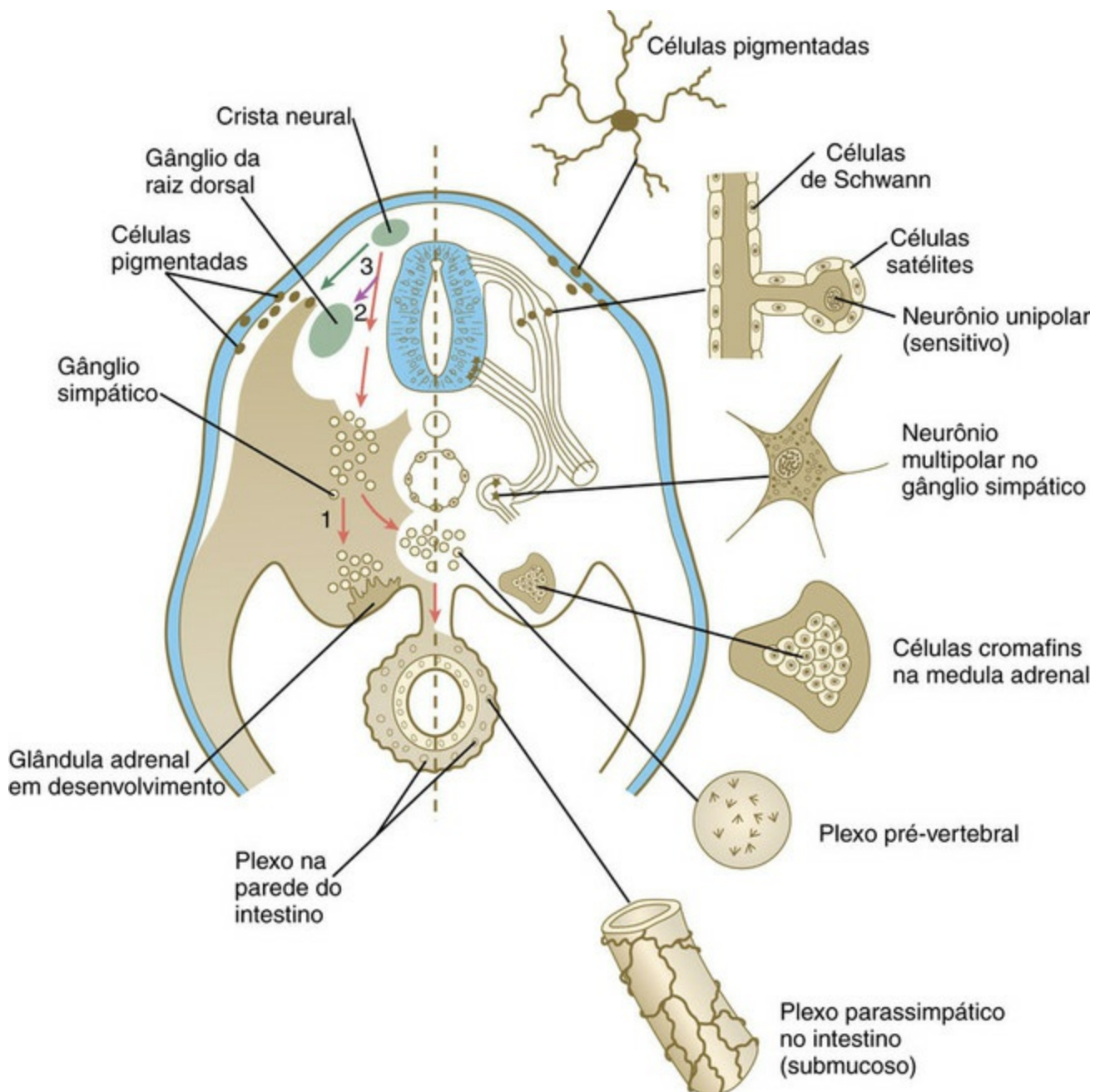


FIG. 12.4 Principais vias de migração da crista neural e derivados no tronco.

Esquerda, Vias no embrião em desenvolvimento inicial. As primeiras células emigrando (via 1) seguem a via ventral (simpatoadrenal, *setas vermelhas*). A segunda onda de células emigrando (via 2) segue a via ventrolateral indicada pela *seta violeta*. As últimas células a deixar o tubo neural (via 3) seguem a via dorsolateral (*seta verde*) conforme elas caminham em sua diferenciação em células pigmentadas.

Apenas um pouco mais adiante no desenvolvimento, os somitos se tornam dissociados em compartimentos de esclerótomo e dermomiótomo. Nesta etapa, as células da crista neural entram preferencialmente no compartimento anterior do esclerótomo. Elas são impedidas de entrar no compartimento posterior principalmente através da ação repulsiva da **semaforina 3AF (SEM3AF)** no esclerótomo posterior, através da atuação sobre o seu receptor **Neuropilina-2 (Nrp-2)** sobre as células da crista neural. Outros mecanismos moleculares repulsivos também estão envolvidos, mas em mamíferos este mecanismo é o mais influente. A passagem através do esclerótomo anterior é facilitada por moléculas de matriz extracelular, particularmente a **trombospondina**. Estas células constituem a via ventrolateral e elas formarão finalmente o gânglio da raiz posterior (**Fig.**

12.4, via 2). Estas células formam o gânglio em concerto com o crescimento dos axônios motores da medula espinhal, que seguem pistas ambientais semelhantes.

A última via é a dorsolateral (**Fig. 12.4**, via 3) e as células que a seguem parecem ser determinadas mesmo antes da emigração do tubo neural para se tornarem células pigmentadas. Outras células da crista neural não são capazes de usar essa via. Em mamíferos, as células que seguem essa via dependem do **fator Steel**, produzido pelo dermomiótomo, para que sejam capazes de utilizar essa via. As células que seguem essa via migram pela região imediatamente inferior ao ectoderme e, finalmente, entram no ectoderme na forma de células pigmentadas (melanócitos).

Linhagem Simpatoadrenal

A linhagem simpatoadrenal é derivada de uma célula progenitora simpatoadrenal comprometida que já passou por vários pontos de restrição de forma que ela não pode mais formar neurônios sensoriais, células da glia ou melanócitos. Esta célula progenitora origina quatro tipos de progênes celulares: (1) células adrenais cromafins; (2) células pequenas e intensamente fluorescentes encontradas no gânglio simpático; (3) neurônios simpáticos adrenérgicos e; (4) uma pequena população de neurônios simpáticos colinérgicos.

O desenvolvimento do sistema nervoso autônomo (componentes simpático e parassimpático) depende da ação combinada de duas proteínas ligantes de DNA, **Phox-2** (uma proteína homeodomínio) e **Mash-1** (um fator de transcrição dupla hélice). A exposição aos BMPs que emanam da parede da aorta dorsal, ao redor da qual estas células se agregam, restringe adicionalmente esta linhagem em células progenitoras bipotentes que podem originar células cromafins adrenais ou neurônios simpáticos. A célula progenitora bipotente já possui alguns traços neuronais, mas a diferenciação final depende do ambiente que circunda esta célula. A diferenciação em gânglio simpático requer sinais do tubo neural ventral, notocorda e somitos. A **noradrenalina**, produzida pelo notocorda, e os BMPs da aorta dorsal, estão entre os sinais que promovem a diferenciação de neurônios simpáticos. Em contraste, células precursoras na medula adrenal em desenvolvimento encontram glicocorticoides secretados pelas células do córtex adrenal. Acredita-se, há bastante tempo, que sob esta influência hormonal estas células perdem suas propriedades neuronais e se diferenciam em células cromafins.

Todo o comprimento do intestino é povoado por neurônios parassimpáticos derivados da crista neural e células associadas, a glia entérica. Estas se originam de células da crista neural dos níveis cervical (vagal) e sacral sob a influência do **fator neurotrófico derivado da glia**, elas sofrem extensas migrações ao longo do trato gastrointestinal em desenvolvimento. Células da crista neural sacral colonizam o intestino, mas mesmo nesta região elas formam apenas alguns poucos neurônios entéricos. O restante é derivado da crista neural vagal. A inervação autonômica do trato digestório é descrita em mais detalhes na discussão da crista vagal ([p. 264](#)).

Linhagem Sensorial

Considerável incerteza envolve os eventos que levam as células que seguem a via migratória ventrolateral a formar o gânglio sensitivo (raiz dorsal) e os diversos tipos celulares (neurônios, células de Schwann, células satélite) encontrados no interior do gânglio. Conforme as células migram através do somito em cadeias, muitas são interconectadas por longos filopódios, e mesmo acreditando-se que o seu espaçamento craniocaudal pareça ser determinado pela segmentação dos somitos, as células de gânglios precursores adjacentes se comunicam através de filopódios e, às vezes, ainda mais de um precursor ganglionar para outro. A exposição à via **Wnt/catenina** empurra algumas células precursoras a formar neurônios sensoriais, enquanto o **fator de crescimento da glia** (neuregulina) promove a diferenciação das células de Schwann. Quando o primórdio do gânglio é estabelecido, os neurônios enviam processos que os conectam tanto ao corno dorsal da medula espinhal quanto aos órgãos terminais na periferia.

Linhagem de Melanócitos

A linhagem de melanócitos é incomum uma vez que ela produz apenas um tipo celular, e as células precursoras dos melanócitos são determinadas antes ou logo após sua emigração do tubo neural. Em resposta à sinalização do Wnt e endotelina, a especificação do melanócito ocorre de forma relativamente tardia no ciclo de emigração da crista neural. A característica destes precursores de melanócitos é a expressão do fator de transcrição **Mitf** (fator de transcrição associado à microftalmia). Células da crista neural de emigração tardia são estimuladas a migrar ao longo da via dorsolateral através da sinalização da Ephrin-eph e uma vez que estas células reduzem a expressão dos receptores Robo para Slit, que é expresso no dermomiótomo, sua passagem ao longo desta via não é dificultada. Interações entre o **fator Steel**, produzido pelas células do dermomiótomo, e seu receptor **c-kit**, presente nos precursores das células pigmentadas, são elementos críticos na dispersão dos pré-melanócitos no embrião de mamíferos. As células da linhagem de melanócitos migram sob o ectoderme através do corpo e finalmente colonizam a epiderme na forma de células pigmentadas.

Comparado à crista neural cranial, a crista neural do tronco possui um espectro limitado de opções de diferenciação. Os derivados da crista neural do tronco estão resumidos na [Tabela 12.1](#).

Crista Neural Cranial

A crista neural cranial é o principal componente da terminação cefálica do embrião. Pesquisas de anatomia e desenvolvimento comparadas sugerem que a crista neural cranial pode representar o principal substrato morfológico para a evolução da cabeça do vertebrado. Amplamente devido à disponibilidade de métodos de marcação celular precisa, o entendimento da crista neural cranial aumentou drasticamente. A maioria dos estudos sobre a crista neural cranial tem sido conduzida em embriões de aves; entretanto, as propriedades e o papel da crista neural no desenvolvimento cranial de mamíferos são bastante similares àqueles das aves.

Na cabeça dos mamíferos, as células da crista neural deixam o futuro encéfalo anteriormente ao fechamento das pregas neurais (**Fig. 12.5**). Na região do prosencéfalo, nenhuma crista neural surge rostralmente ao diencéfalo anterior (crista neural anterior [**Fig. 6.4B**]), mas da região marcada pelos prosômeros um a três, uma camada contínua de células da crista neural que migram por grande parte da cabeça (**Fig. 12.6**). A crista neural é inibida de se formar em crista neural anterior pela molécula sinalizadora **Dickkopf 1**, um inibidor do Wnt que é secretado pelo mesoderme precordial vizinho. Correntes específicas de células da crista neural emanando do rombencéfalo povoam os três primeiros arcos faríngeos. Apesar das correntes de células migratórias da crista neural parecerem, à primeira vista, não serem muito discretas, existe uma ordem geral espaço-temporal muito específica em suas vias para a sua destinação final na cabeça e pescoço.

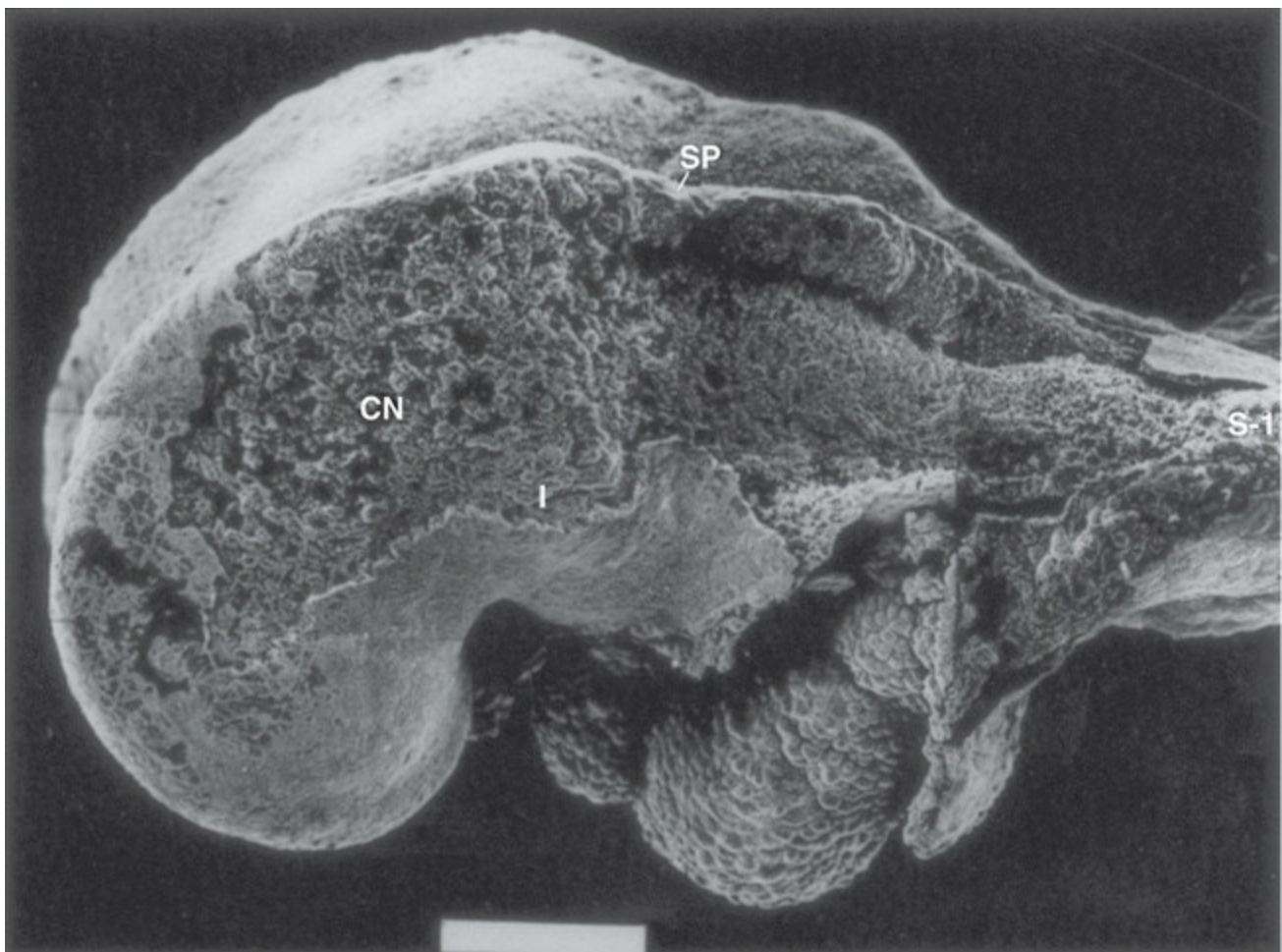


FIG. 12.5 Migração da crista neural na cabeça de um embrião de rato com sete somitos.

Nesta eletromicrografia de varredura, o ectoderme foi removido de uma grande região ao lado da cabeça, expondo assim as células em migração da crista neural (CN, à esquerda) cranial ao sulco pré-ótico (SP). Muitas das células estão migrando em direção ao primeiro arco faríngeo (I). A área entre o sulco pré-ótico e o primeiro somito (S-1) não possui células da crista neural, porque nesta região elas não iniciaram a migração das pregas neurais em fechamento. *A barra branca abaixo representa 100 µm.* (De Tan SS, Morriss-Kay G: Cell Tissue Res 204:403-416, 1985.)



FIG. 12.6 Principais rotas de migração das células da crista neural cranial nos mamíferos.
(Baseado em Morriss-Kay G, Tuckett F: J Craniofac Genet Dev Biol 11:181-191, 1991.)

Uma subdivisão funcional principal da crista neural cranial ocorre no limite entre os rombômeros três (r3) e quatro (r4). Células da crista neural emergindo posteriormente do diencefalo através do r3 não expressam nenhum gene *Hox*, enquanto as células emergindo da região do rombencéfalo do r4 posteriormente expressam uma sequência bem ordenada de genes *Hox* (**Fig. 12.8**).

Existe uma especificidade marcante na relação entre as origens da crista neural no rombencéfalo, seu destino final no interior dos arcos faríngeos e a expressão de certos produtos gênicos (**Fig. 12.7 e 12.8**). Células da crista neural associadas ao r1 e r2 migram para o primeiro arco faríngeo e formam a sua massa; aqueles do r4, para o segundo arco; e aqueles do r6 e r7, para o terceiro arco, na forma de três correntes separadas de células.

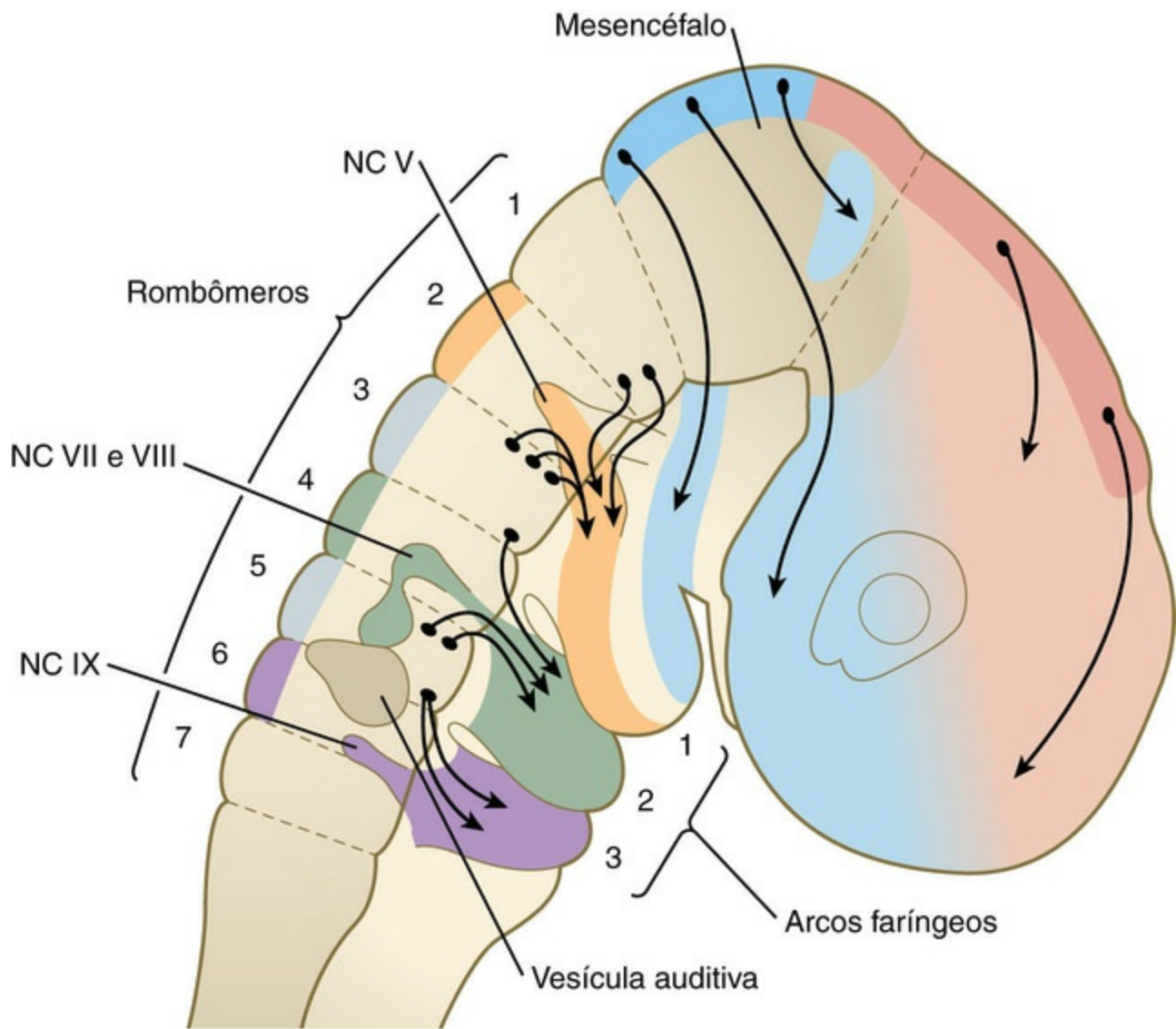


FIG. 12.7 Vias de migração das células da crista neural do mesencéfalo para a cabeça e dos rombômeros 2, 4 e 6 para os três primeiros arcos faríngeos. Pequenas contribuições dos rombômeros 1, 3 e 5 estão indicadas por *setas*.

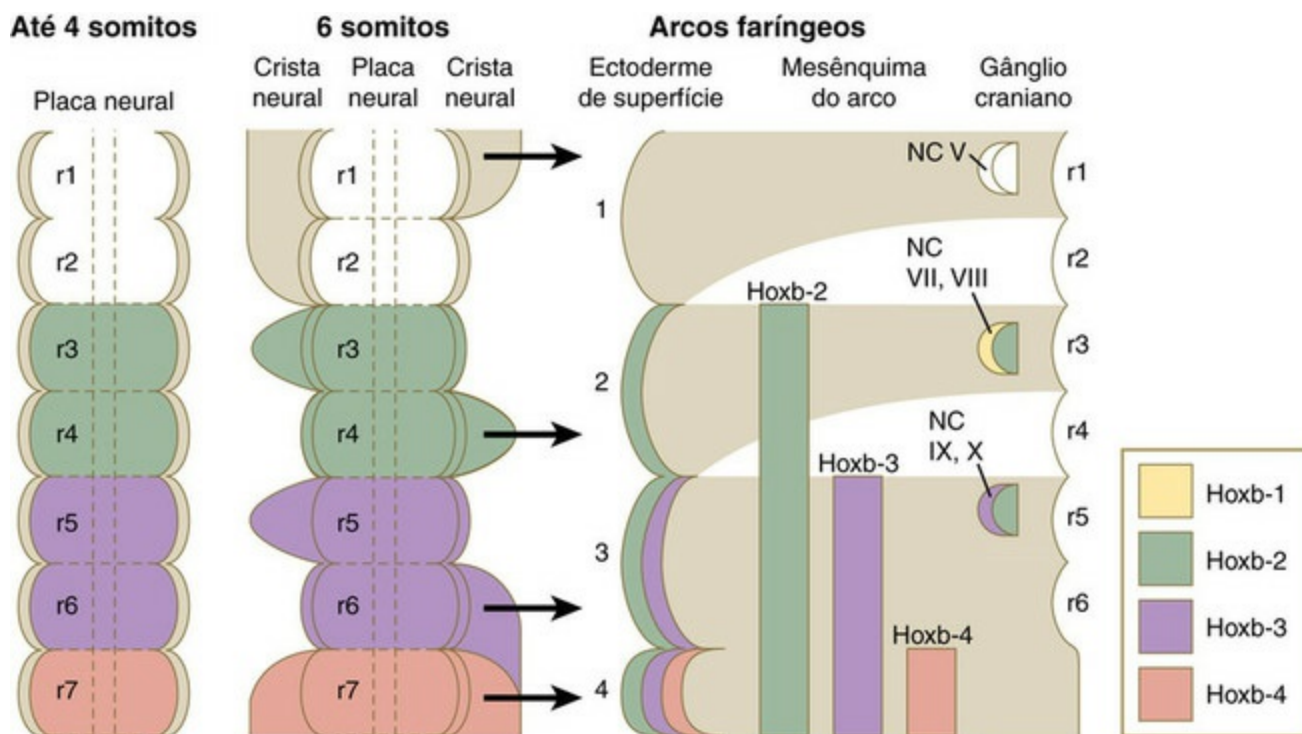


FIG. 12.8 Propagação da expressão do gene *Hox* da placa neural (*extrema esquerda*) para a crista neural em migração (*meio*) e para os tecidos dos arcos faríngeos (*direita*). As setas no meio do diagrama indicam as direções de migração da crista neural. NC, nervo craniano; r, rombômero. (Adaptado de Hunt P e outros: *Development* 1[Suppl]:187-196, 1991.)

Durante muitos anos, acreditava-se que as células da crista neural não migravam do r3 e r5 mesmo sabendo-se que as células da crista neural se formavam nestas áreas. Algumas das células da crista neural associadas ao r3 e r5 sofrem apoptose por causa da presença da molécula indutora de apoptose **BMP-4**, mas pesquisas têm mostrado que as **semaforinas** no mesênquima lateral ao r3 e r5 exercem um efeito repulsivo sobre as células da crista neural que tentam entrar nestas áreas. Umas poucas células da crista neural do r3 divergem em pequenas correntes que entram no primeiro e segundo arcos faríngeos e células do r5 se comportam de forma semelhante, ao se misturarem nas correntes de células da crista neural que emanam do r4 e r6.

Existe uma íntima correlação entre o padrão de migração das células da crista neural dos rombômeros e a expressão dos produtos do complexo do gene *Hoxb*. Os produtos *Hoxb-2*, *Hoxb-3* e *Hoxb-4* são expressos em uma sequência regular no tubo neural e o mesênquima derivado da crista neural do segundo, terceiro e quarto arcos faríngeos. O *Hoxb* não é expresso no r1 e r2 ou no mesênquima do primeiro arco faríngeo. Apenas após os arcos faríngeos terem se tornado povoados pelas células da crista neural, o ectoderme adjacente aos arcos expressa um padrão semelhante de produtos gênicos do *Hoxb* (**Fig. 12.8**). Estes genes *Hoxb* podem desempenhar um papel na especificação do posicionamento das células da crista neural nas quais eles estão associados. Interações entre as células da crista neural e o ectoderme de superfície dos arcos faríngeos pode especificar o ectoderme dos arcos.

Os genes *Hox* desempenham um papel importante na determinação da identidade dos arcos faríngeos. O primeiro arco se desenvolve independentemente da influência do *Hox*, mas o *Hoxa-2* é crítico na determinação da identidade do segundo arco através da repressão dos elementos que o transformariam em primeiro arco. Na ausência da função

do *Hoxa-2*, o segundo arco se desenvolve como uma imagem em espelho do primeiro arco. De forma global, os membros do grupo parálogo *Hox-3* estão enormemente envolvidos na padronização do terceiro arco e parálogos do *Hox-4*, do quarto, apesar de pesquisas terem produzido evidências de uma certa sobreposição de funções.

Células da crista neural cranial em emigração consistem em uma mistura de células cujo destino já foi fixado e células cujo destino é largamente determinado pelo ambiente. Conforme elas se movem para longe do encéfalo, as células da crista neural migram na forma de folhetos rostralmente ou em corrente (na área faríngea) na **via dorsolateral** diretamente abaixo do ectoderme. Isto está em grande contraste com o padrão migratório da crista neural do tronco, onde as duas primeiras ondas de migração se encaminham diretamente ventral e ventrolateralmente ([Fig. 12.4](#), vias 1 e 2). Conforme elas se aproximam dos arcos faríngeos, especialmente o segundo arco, as células líderes nas correntes da crista neural são atraídas pelo **fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)**, um fator quimioatrativo produzido pelo ectoderme distal. As células seguidoras na corrente são interconectadas por longos filopódios e seguem as células líderes conforme elas próprias se dispersam em direção aos arcos faríngeos.

As células da crista neural cranial se diferenciam em uma ampla variedade de tipos celulares e tecidos ([Tabela 12.1](#)), incluindo o tecido conjuntivo e tecido ósseo. Estes tecidos constituem grande parte dos tecidos moles e duros da face ([Fig. 12.9](#)) (Detalhes específicos da morfogênese da cabeça são apresentados no [Capítulo 14](#)).

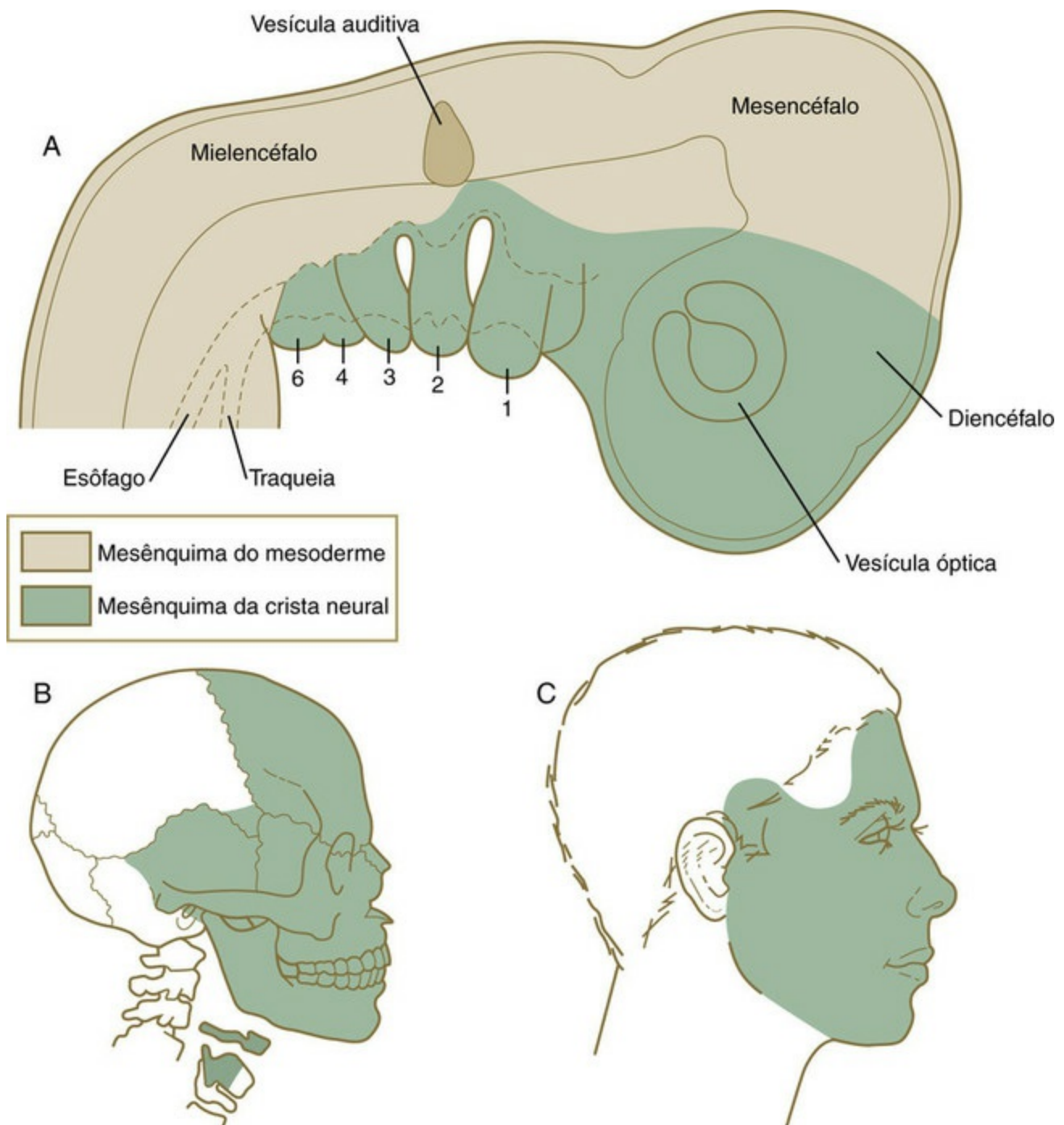


FIG. 12.9 Distribuição da crista neural na face e no pescoço humano. **A**, No embrião em desenvolvimento inicial. **B** e **C**, No esqueleto e na derme do adulto.

Crista Neural Circunfaríngea

A **crista neural circunfaríngea** surge na região rombencefálica posterior ao nível dos somitos 1 a 7 (**Fig. 12.10**). Esta região da crista neural representa uma transição entre a crista neural cranial e do tronco. As células que surgem ao nível dos primeiros quatro somitos se comportam como crista neural cranial, enquanto aquelas que emigram ao nível dos somitos 5 a 7 seguem caminhos mais característicos da crista do tronco. Um limite proeminente nesta área é a **crista circunfaríngea**, um aglomerado de células em forma de arco que passa posterior ao sexto arco faríngeo (**Fig. 12.11**). Ventralmente à faringe, esta crista se volta cranialmente e fornece a via através da qual o nervo

hipoglosso (NC XII) e seus precursores musculares esqueléticos associados passam. A maior parte das células da crista neural ao nível dos somitos 1 a 3 passam ou pela via de saída do coração ou pelo quarto e sexto arcos faríngeos (Fig. 12.10). Estas células são consideradas constituintes da **crista cardíaca**. Outras células deste nível, assim como aquelas que surgem dos somitos 4 a 7, são chamadas **crista vagal**. Estas células migram para o intestino como precursoras da inervação parassimpática do trato digestório. Elas também formam neurônios sensitivos e células da glia, assim como contribuem com os gânglios simpáticos. Assim como as células da crista cranial, a maioria das células da crista cardíaca migra ao longo da via dorsolateral entre os somitos e o ectoderme (Fig. 12.10), enquanto aquelas da crista vagal, assim como as do tronco, migram inicialmente ao longo das vias ventrais entre o tubo neural e o dermomiótomo.

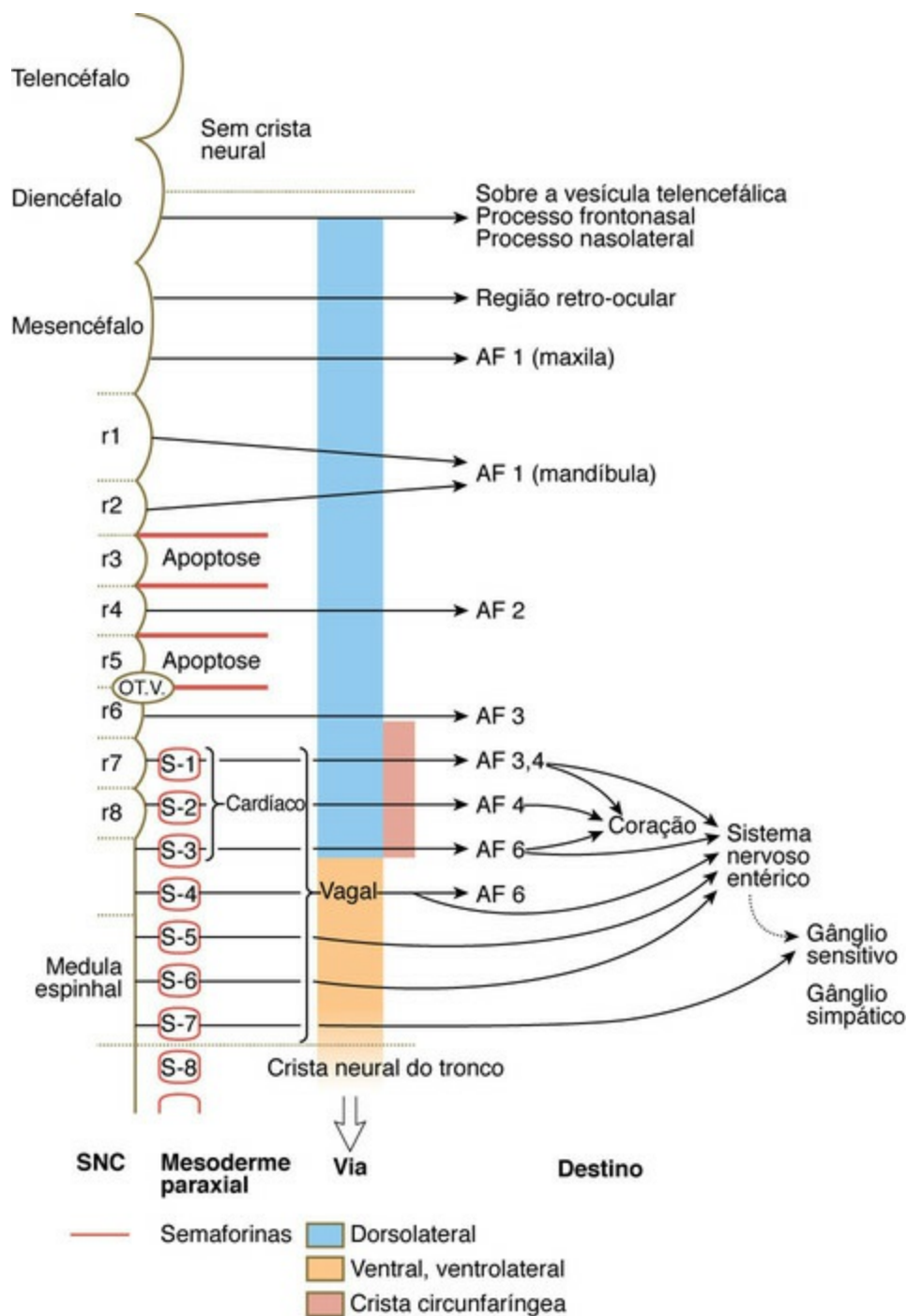


FIG. 12.10 Representação esquemática da migração das células da crista neural cranial e

circunfaríngea.

As *setas* indicam as vias de migração, começando com a sua origem no sistema nervoso central. A crista circunfaríngea surge ao nível dos somitos 1 a 7. Note a mudança na via de migração de uma via característica da crista neural (*azul*) para uma semelhante à da crista do tronco (*laranja*). VA, vesícula auditiva; AF, arco faríngeo; r, rombômeros; S, somito.

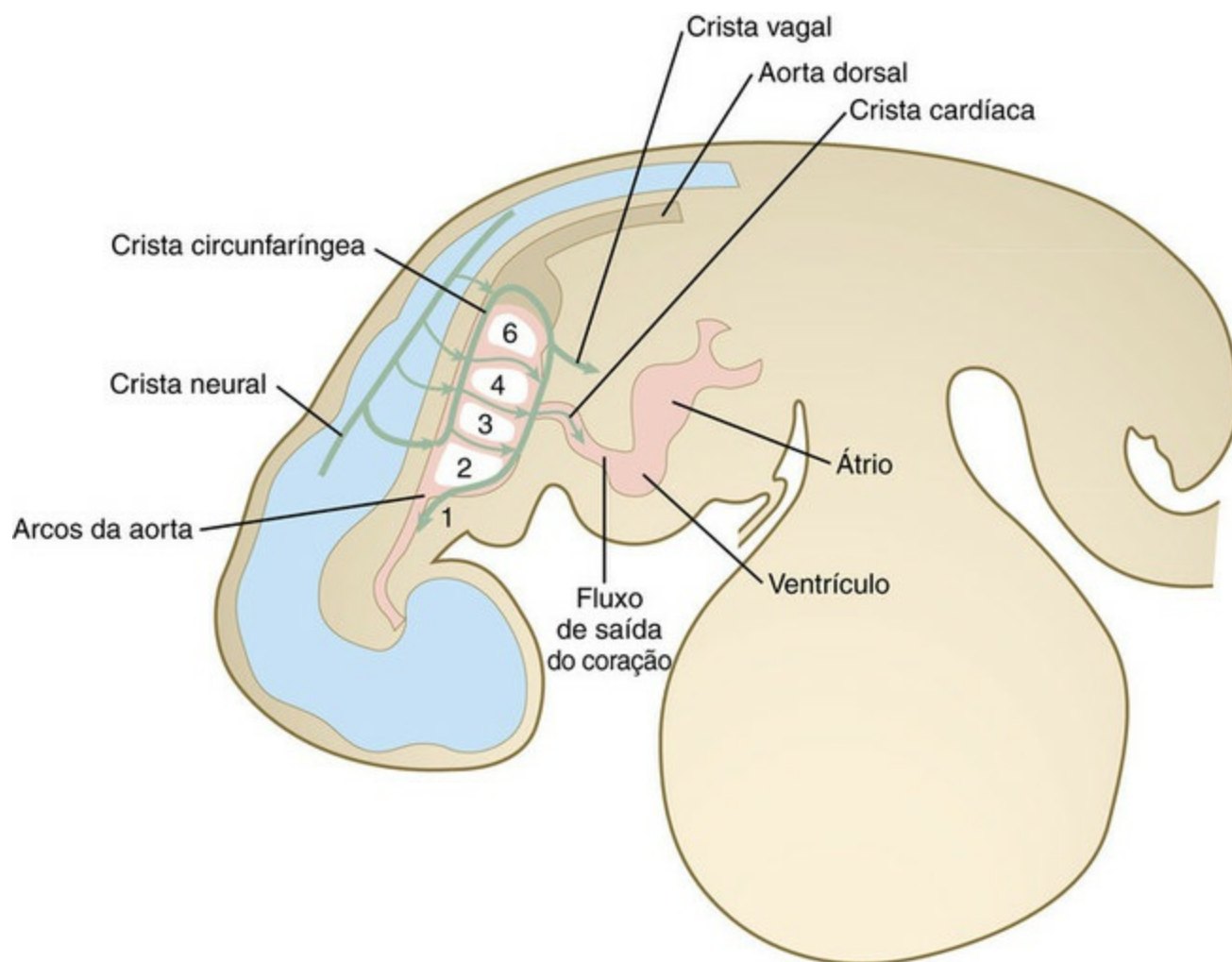


FIG. 12.11 Migração das células da crista neural circunfaríngea (*linhas verdes e setas*) através da região faríngea e para o arco aórtico e fluxo de saída do coração.

Crista Cardíaca

A crista cardíaca, que surge ao nível dos somitos um a três, circunda os precursores endoteliais do terceiro, quarto e sexto arcos da aorta e ela contribui massivamente com as cristas troncoconal que separam a via de saída do coração em segmentos aórtico e pulmonar ([Capítulo 17](#)). Sob a forte influência das semaforinas, as células da crista cardíaca migram em direção ao coração e contribuem com os folhetos das valvas semilunares na base do fluxo de saída e, em aves, pelo menos, elas penetram no septo interventricular. A crista neural cardíaca pode interagir com o endoderme faríngeo para modificar os sinais que levam a diferenciação normal das células miocárdicas.

Apesar de grande parte da crista cardíaca contribuir com o fluxo de saída do coração e

com os grandes vasos, parte da população da crista neural cardíaca se torna associada às glândulas recentemente formadas timo, paratireóidea e tireóidea. Duas correntes de células da crista neural cardíaca deixam o tubo neural. A corrente mais precoce contribui principalmente com o fluxo de saída do coração e artérias do arco da aorta, enquanto as células da corrente mais tardia se incorporam às glândulas faríngeas. Em seu caminho para o coração e estruturas faríngeas, as células da crista cardíaca migram ao longo da via dorsolateral e alcançam seus destinos através da crista circunfaríngea.

Algumas células da crista neural migram ventralmente à faringe em correntes bilaterais acompanhando os mioblastos derivados dos somitos que estão migrando cranialmente para formar os músculos intrínsecos da língua e músculos hipofaríngeos. Este é o único caso conhecido no qual músculos derivados dos somitos estão envolvidos com tecido conjuntivo derivado da crista neural. A crista neural cardíaca também fornece células de Schwann que estão presentes no nervo hipoglosso e em outros nervos cranianos.

Um distúrbio nesta região da crista neural pode resultar em defeitos na septação cardíaca (**septo aórtico-pulmonar**) e malformações glandulares e craniofaciais. A **síndrome de DiGeorge**, que está associada a uma deleção no cromossomo 22, é caracterizada por hipoplasia e função reduzida do timo, gl. tireóidea e gl. paratireóidea e defeitos cardiovasculares como tronco arterioso persistente e anomalias dos arcos da aorta. O camundongo mutante *Hoxa-3* apresenta um espectro similar de defeitos faríngeos. O denominador comum para esta constelação de características patológicas é um defeito na crista cardíaca que serve ao terceiro e quarto arcos faríngeos e fluxo de saída cardíaco. Defeitos semelhantes têm sido descritos em embriões humanos expostos a quantidades excessivas de ácido retinoico pelo início da embriogênese.

Crista Vagal

No interior do intestino, as células da crista neural formam o sistema nervoso entérico, que em muitos aspectos atua como um componente independente do sistema nervoso. O número de neurônios entéricos quase se iguala à quantidade de neurônios na medula espinhal e a maioria desses neurônios não está diretamente conectada ao encéfalo ou medula espinhal. Esta independência explica como o intestino pode manter sua atividade reflexa na ausência de um sinal direto do sistema nervoso central.

As células que formam os neurônios do sistema nervoso entérico originam a região da crista circunfaríngea conhecida como **crista vagal**. Estas células saem ao nível dos somitos 1 a 7, seguem uma via ventral através da parte dorsal da crista circunfaríngea e, então, saem desta via caudal ao sexto arco faríngeo. A maioria destas células se torna intimamente associada ao intestino embrionário, mas algumas estão envolvidas na formação dos gânglios sensoriais da raiz posterior e células da glia associadas. Ao nível do somito 7, algumas células contribuem ainda com gânglios simpáticos locais. As células da crista neural não estão comprometidas a formar tecidos neurais associados ao intestino antes delas deixarem a medula espinhal. Se a crista vagal for substituída por crista neural do tronco, a qual normalmente não origina derivados associados ao

intestino, o intestino é colonizado pelas células transplantadas da crista neural derivadas ao nível do tronco.

Apesar da grande influência do ambiente do intestino na diferenciação das células da crista neural expostas à sua influência, as células da crista neural retêm um grau surpreendente de flexibilidade de desenvolvimento. Se células derivadas da crista já posicionadas no intestino de embriões de ave forem transplantadas para a região do tronco de embriões mais jovens, elas parecem perder a memória de sua associação inicial ao intestino. Elas entram nas vias (p. ex., adrenal ou nervo periférico) comuns às células do tronco (exceto que elas não podem entrar na via das células pigmentadas) e se diferenciam de acordo.

Sob a influência do **fator neurotrófico derivado da glia (GDNF)**, as células da crista vagal entram na região anterior do intestino anterior e começam a povoá-lo. Uma razão em potencial para que as células da crista neural no tronco sejam incapazes de entrar no intestino é que as células do mesentério próximo ao intestino expressam o **Slit-2**, a molécula que também previne os neurônios de atravessar a linha mediana no sistema nervoso central. As células da crista neural do tronco expressam o receptor **Robo** do Slit, fazendo assim que elas evitem células que expressem o Slit. As células da crista vagal não expressam o Robo e são permitidas a acessarem a parede do intestino.

Dentro da parede do intestino, as células da crista vagal sofrem uma grande invasão que se volta ao longo do comprimento do intestino e finalmente para próximo da terminação posterior do intestino posterior pelo final da sétima semana de gestação. Os precursores neuronais entéricos derivados da crista vagal, que mais tarde se tornam neurônios parassimpáticos, avançam adiante pelo intestino em uma taxa de aproximadamente 40 a 45 $\mu\text{m}/\text{hora}$. Estas células avançam como correntes interconectadas e sofrem proliferação ao nível da frente da onda. O avanço da frente da onda é aparentemente mais o resultado da proliferação e o transbordamento da progênie da crista neural celular nas regiões não povoadas do intestino do que na verdade a migração direcionada de células individuais. Quando as frentes de onda celulares chegam ao ceco, as células param por diversas horas devido à presença de fatores de sinalização local. Elas então procedem para o futuro colo. No interior do colo, as células da crista vagal finalmente encontram um número menor de células emigrando da crista neural sacral, e neste ponto a atividade invasiva cessa e a organização adicional dos gânglios entéricos continua. Quando elas primeiro colonizam o intestino, as células da crista neural não expressam marcadores neuronais, mas sob a influência do **Hand-2**, uma onda de diferenciação passa ao longo do intestino e as células sintetizam proteínas do neurofilamento e inicialmente expressam traços catecolaminérgicos. Estas células formam plexos mioentéricos.

Algumas neurocristopatias comuns são apresentadas na [Correlação Clínica 12.1](#).

Correlação clínica 12.1 Neurocristopatias

Devido à história complexa do desenvolvimento da crista neural, várias malformações congênitas estão associadas ao seu desenvolvimento defeituoso. Estas malformações

têm sido comumente subdivididas em duas categorias principais — defeitos na migração ou morfogênese e tumores dos tecidos da crista neural (Quadro 12.1). Alguns destes defeitos envolvem apenas um único componente da crista neural; outros afetam componentes múltiplos e são reconhecidos como síndromes.

Diversas síndromes ou associações de defeitos são compreensíveis apenas se uma ampla distribuição dos derivados da crista neural for conhecida. Por exemplo, uma associação denominada **CHARGE** consiste em coloboma ([Capítulo 13](#)), doença cardíaca, atresia das coanas nasais, retardo do desenvolvimento, hipoplasia genital em homens e anomalias da orelha.

Os tipos I e III da **síndrome de Waardenburg**, que é causada por mutações no Pax-3, envolvem uma série de combinações de defeitos na pigmentação (comumente uma listra branca no cabelo e outras anomalias pigmentares na pele), surdez, fenda palatina e **hipertelorismo ocular** (espaço aumentado entre os olhos). Um variante (tipo I) da síndrome de Waardenburg também é caracterizado pela hipoplasia dos músculos dos membros; isto não é surpresa considerando a importante associação entre o Pax-3 e as células miogênicas que migram para os brotos dos membros a partir dos somitos. O Pax-3 é expresso de forma semelhante nas células da crista neural cardíaca em migração, mas ele tem sua regulação diminuída quando as células se posicionam nas paredes do fluxo de saída do coração ou arco da aorta. Defeitos cardiovasculares nestas áreas também são vistos nos mutantes Pax-3.

A **síndrome de DiGeorge**, que está associada a uma deleção no cromossomo 22 que engloba até 15 genes, é caracterizada pela hipoplasia e função reduzida do timo, gl. tireóidea e glândula paratireóidea e defeitos cardiovasculares, incluindo o duto arterioso persistente e anomalias no arco da aorta. Camundongos mutantes *Hoxa-3* apresentam um espectro semelhante de defeitos faríngeos. O denominador comum para esta constelação de características patológicas é um defeito nas células da crista neural que servem o terceiro e quarto arcos faríngeos e o fluxo de saída do coração. Defeitos semelhantes têm sido descritos em embriões humanos expostos a quantidades excessivas de ácido retinoico no início da embriogênese.

A **neurofibromatose** (doença de von Recklinghausen) é uma doença genética comum manifestada por múltiplos tumores de origem na crista neural. Características comuns são **manchas café com leite** (*café au lait*, lesões pigmentadas marrom-claras) na pele, múltiplos (geralmente centenas) **neurofibromas** (tumores do nervo periférico), gigantismo ocasional de um membro ou dedo e várias outras condições ([Fig. 12.12](#)). A neurofibromatose ocorre em aproximadamente 1 em 3.000 nascidos vivos, e o gene é muito grande e sujeito a uma alta taxa de mutação. Algumas síndromes raras envolvendo características, como distúrbios de pigmentação, lesões cutâneas microvasculares, aumento assimétrico de estruturas e lesões nervosas (incluindo neurofibromatose) são às vezes aglomeradas na categoria de síndromes neurocutâneas com base na crista neural.

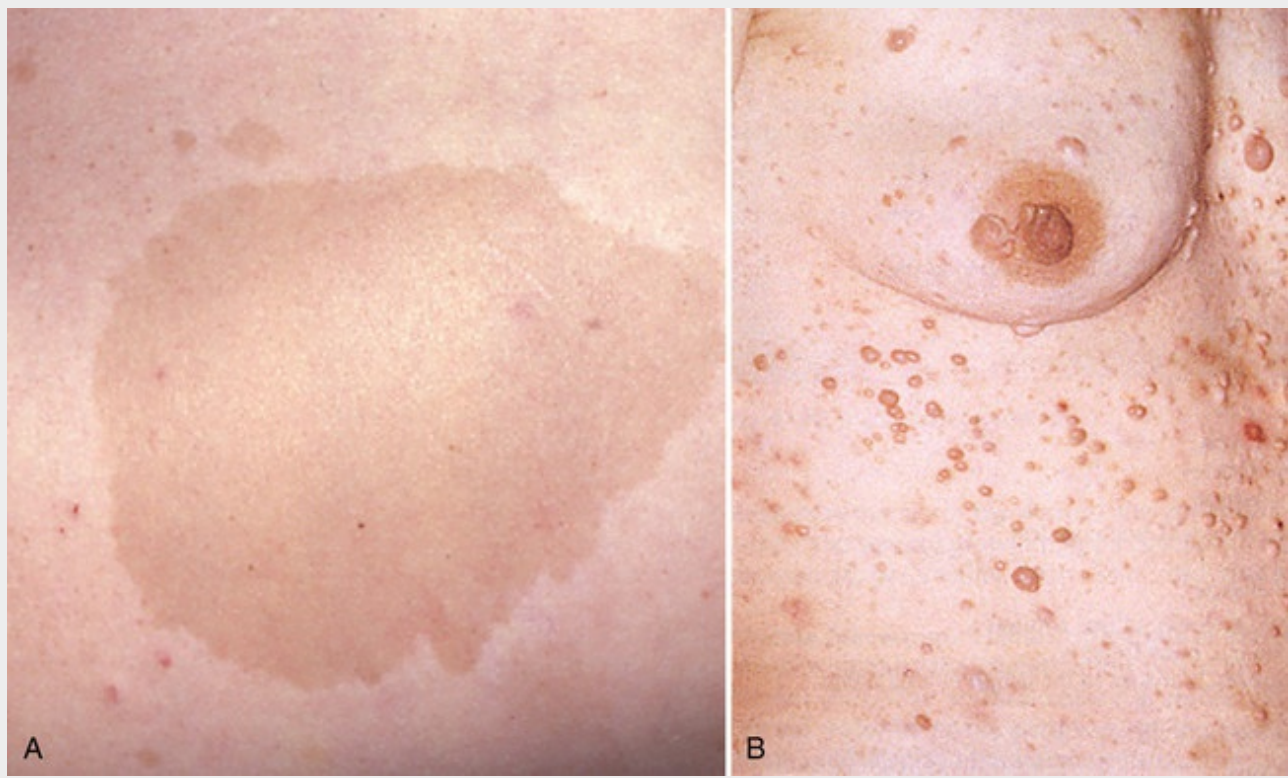


FIG. 12.12 A, Grandes manchas café ao leite na pele de um paciente com neurofibromatose. B, Múltiplos neurofibromas na pele. (De Robert J. Gorlin Collection, Division of Oral and Maxillofacial Pathology, University of Minnesota Dental School; cortesia de Dr. Ioannis Koutlas.)

Devido à contribuição massiva da crista neural à face e a outras partes da cabeça e pescoço, várias malformações na região craniofacial envolvem derivados da crista neural. Muitas anormalidades diferentes da face são agrupadas sob o termo **displasia frontonasal** ([Capítulo 14](#)), que profundamente envolvem tecidos derivados da crista neural.

Caso Clínico

Um recém-nascido é diagnosticado com separação incompleta entre a aorta e a artéria pulmonar (uma forma leve de tronco arterioso persistente). Mais tarde, após correção cirúrgica cardíaca, o bebê apresenta mais resfriados e inflamação na garganta do que os seus irmãos. Após exame, o médico diz aos pais que há evidências de imunodeficiência. O médico também diz aos pais que seria uma boa ideia checar os níveis dos hormônios da glândula paratireóidea.

Qual é a base dessa sugestão?

Resumo

A crista neural surge de células neuroepiteliais ao longo da borda lateral da placa neural. Ao deixarem a placa neural, as células da crista neural migram para localizações periféricas ao longo do corpo. Alguns substratos, como aqueles contendo moléculas de sulfato de condroitina, não são favoráveis para a migração das células da crista neural. As células da crista neural se diferenciam em muitos tipos de células adultas, como neurônios sensoriais e neurônios autônomos, células de Schwann, células pigmentadas e células da medula adrenal. As células da crista neural cranial e circunfaríngea também se diferenciam em osso, cartilagem, dentina, fibroblastos da derme, células musculares não estriadas selecionadas, o estroma do tecido conjuntivo das glândulas faríngeas e diversas regiões do coração e dos grandes vasos.

O controle da diferenciação das células da crista neural é diverso; algumas células são determinadas antes de iniciarem a sua migração e outras respondem a pistas ambientais ao longo de suas vias de migração. As células da crista neural do tronco não podem se diferenciar em elementos ósseos.

As células da crista neural do tronco seguem três vias principais de migração: (1) uma via ventral para as células da linhagem simpatoadrenal, (2) uma via ventrolateral encabeçando através das metades anteriores dos somitos para as células formadoras do gânglio sensitivo e (3) uma via dorsolateral para as células pigmentadas.

As células da crista neural cranial formam muitos tecidos da região facial. Na região faríngea, as vias de migração da crista neural estão intimamente correlacionadas com as regiões de expressão dos produtos do complexo gênico *Hoxb*. As células da crista cranial podem ser padronizadas com instruções específicas de nível, enquanto as células da crista do tronco não.

Diversas doenças genéticas e síndromes estão associadas a distúrbios da crista neural. A neurofibromatose é frequentemente caracterizada por múltiplos tumores e distúrbios de pigmentação. Distúrbios da crista neural cardíaca podem resultar em defeitos na septação do coração e no fluxo de saída do coração.

Questões de Revisão

1. Quais destes tipos celulares e teciduais surgem da crista neural cranial, mas não da crista neural do tronco?
A Gânglio sensitivo
B Medula adrenal
C Melanócitos
D Células de Schwann
E Nenhuma das anteriores
2. Qual molécula é um substrato pobre para a migração das células da crista neural?
A Laminina
B Sulfato de condroitina
C Fibronectina
D Colágeno tipo IV
E Ácido hialurônico
3. As células da crista neural surgem do(s):
A Somitos
B Ectoderme dorsal não neural
C Tubo neural
D Mesoderme esplâncnico
E Endoderme do saco vitelino
4. Um bebê com seis meses de idade exibe defeitos congênitos múltiplos, incluindo fenda palatina, surdez, hipertelorismo ocular e topete branco, porém cabelo escuro na cabeça. O provável diagnóstico é:
A Associação de CHARGE
B Doença de von Recklinghausen
C Doença de Hirschsprung
D Síndrome de Waardenburg
E Nenhuma das anteriores
5. Qual molécula está envolvida na migração das células da crista neural do tubo neural?
A Slug

B BMP-2

C Mash 1

D Noradrenalina

E Fator de crescimento da glia

6. Qual destes não é um derivado da crista neural?

A Neurônios sensitivos

B Neurônios motores

C Células de Schwann

D Medula adrenal

E Papila dental

7. O que mantém a competência das células da crista neural em se diferenciar em neurônios autonômicos?

A Sonic hedgehog

B Acetilcolina

C Mash 1

D Fator de crescimento da glia

E Fator de crescimento transformante- β

8. Se as células da crista neural do tronco forem transplantadas para a região cranial, elas podem formar todos os tipos de células a seguir, exceto:

A Células pigmentadas

B Células de Schwann

C Neurônios sensitivos

D Cartilagem

E Neurônios autonômicos

9. Como ocorre a distribuição segmentar dos gânglios espinhais?

10. Quais são as três maiores diferenças entre a crista neural cranial e a do tronco?

Referências

- Aman, A., Piotrowski, T. Cell migration during morphogenesis. *Dev Biol.* 2010; 341:20–33.
- Anderson, D. J. Genes, lineages and the neural crest: a speculative review. *Phil Trans R Soc Lond B.* 2000; 355:953–964.
- Aybar, M. J., Mayor, R. Early induction of neural crest cells: lessons learned from frog, fish and chick. *Curr Opin Genet Dev.* 2002; 12:452–458.
- Betancur, P., Bronner-Fraser, M., Sauka-Spengler, T. Assembling neural crest regulatory circuits into a gene regulatory network. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2010; 26:581–603.
- Billon, N., et al. The generation of adipocytes by the neural crest. *Development.* 2007; 134:2283–2292.
- Boot, M. J., et al. Spatiotemporally separated cardiac neural crest subpopulations that target the outflow tract septum and pharyngeal arch arteries. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2003; 275:1009–1018.
- Clay, M. R., Halloran, M. C. Regulation of cell adhesions and motility during initiation of neural crest migration. *Curr Opin Neurobiol.* 2011; 21:17–22.
- Creuzet, S. E. Neural crest contribution to forebrain development. *Semin Cell Dev Biol.* 2009; 20:751–759.
- Druckenbrod, N. R., Epstein, M. L. The pattern of neural crest advance in the cecum and colon. *Dev Biol.* 2005; 287:125–133.
- Gammill, L. S., et al. Guidance of trunk neural crest migration requires neuropilin2/semaphorin 3F signaling. *Development.* 2005; 133:99–106.
- Gross, J. B., Hanken, J. Review of fate-mapping studies of osteogenic cranial neural crest in vertebrates. *Dev Biol.* 2008; 317:389–400.
- Hall, B. K., Hörstadius, S. *The neural crest*. London: Oxford University Press; 1988.
- Harris, M. L., Erickson, C. A. Lineage specification in neural crest cell pathfinding. *Dev Dyn.* 2007; 236:1–19.
- Huber, K. The sympathoadrenal cell lineage: specification, diversification, and new perspectives. *Dev Biol.* 2006; 298:335–343.
- Kasemeier-Kulesa, J. C., Kulesa, P. M., Lefcort, F. Imaging neural crest cell dynamics during formation of dorsal root ganglia and sympathetic ganglia. *Development.* 2005; 132:235–245.
- Kelly Kuan, C.-Y., et al. Somite polarity and segmental patterning of the peripheral nervous system. *Mech Dev.* 2004; 121:1055–1068.
- Knecht, A. K., Bronner-Fraser, M. Induction of the neural crest: a multigene process. *Nat Rev Genet.* 2002; 3:453–461.
- Kulesa, P. M., Gammill, L. S. Neural crest migration: patterns, phases and signals. *Dev Biol.* 2010; 344:56–568.
- Kulesa, P. M., Ellies, D. L., Trainor, P. A. Comparative analysis of neural crest cell death, migration, and function during vertebrate embryogenesis. *Dev Dyn.* 2004; 229:14–29.

- Kulesa, P. M., et al. Cranial neural crest migration: new rules for an old road. *Dev Biol.* 2010; 344:543–554.
- Kuo, B. R., Erickson, C. A. Regional differences in neural crest morphogenesis. *Cell Adh Migr.* 2010; 4:567–585.
- Kuratani, S. Spatial distribution of postotic crest cells defines the head/trunk interface of the vertebrate body: embryological interpretation of peripheral nerve morphology and evolution of the vertebrate head. *Anat Embryol.* 1997; 195:1–13.
- Kuratani, S. C., Kirby, M. L. Initial migration and distribution of the cardiac neural crest in the avian embryo: an introduction to the concept of the circumpharyngeal crest. *Am J Anat.* 1991; 191:215–227.
- Le Douarin, N. M., Kalcheim, C. *The neural crest*, ed 2. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
- Meulemans, D., Bronner-Fraser, M. Gene-regulatory interactions in neural crest evolution and development. *Dev Cell.* 2004; 7:291–299.
- Minoux, M., Rijli, F. M. Molecular mechanisms of cranial neural crest migration and patterning in craniofacial development. *Development.* 2010; 137:2605–2621.
- Noden, D. M. Origins and patterning of craniofacial mesenchymal tissues. *J Craniofac Genet Dev Biol.* 1986; 2(Suppl):15–31.
- O’Rahilly, R., Müller, F. The development of the neural crest in the human. *J Anat.* 2007; 211:335–351.
- Raible, D. W. Development of the neural crest: achieving specificity in regulatory pathways. *Curr Opin Cell Biol.* 2006; 18:698–703.
- Ruhrberg, C., Schwarz, Q. In the beginning: generating neural crest cell diversity. *Cell Adh Migr.* 2010; 4:622–630.
- Sarnat, H. B. Embryology of the neural crest: its inductive role in the neurocutaneous syndromes. *J Child Neurol.* 2005; 20:637–643.
- Sauka-Spengler, T., Bronner-Fraser, M. Development and evolution of the migratory neural crest: a gene regulatory perspective. *Curr Opin Genet Dev.* 2006; 16:360–366.
- Simpson, M. J., et al. Cell proliferation drives neural crest cell invasion of the intestine. *Dev Biol.* 2007; 302:553–568.
- Stoller, J. Z., Epstein, J. A. Cardiac neural crest. *Semin Cell Dev Biol.* 2005; 18:704–715.
- Tosney, K. W. Long-distance cue from emerging dermis stimulates neural crest melanoblast migration. *Dev Dyn.* 2004; 229:99–108.
- Trainor, P. A. Specification of neural crest cell formation and migration in mouse embryos. *Semin Cell Dev Biol.* 2005; 16:683–693.
- Trainor, P. A., Ariza-McNaughton, Krumlauf, R. Role of the isthmus and FGFs in resolving the paradox of neural crest plasticity and pre patterning. *Science.* 2002; 295:1288–1291.
- Trainor, P. A., Krumlauf, R. *Hox* genes, neural crest cells and branchial arch patterning. *Curr Opin Cell Biol.* 2001; 13:698–705.
- Trainor, P. A., Krumlauf, R. Plasticity in mouse neural crest cells reveals a new patterning role for cranial mesoderm. *Nat*

Cell Biol. 2000; 2:96–102.

Tucker, A. S., Lumsden, A. Neural crest cells provide species-specific patterning information in the developing branchial skeleton. *Evol Dev.* 2004; 6:32–40.

=====

*O snail-2 também é expresso durante a gastrulação pelas células do epiblasto após sua entrada na parede da linha primitiva e estão a ponto de partir na forma de células mesenquimais da camada germinativa do mesoderme.

Órgãos dos Sentidos

Os principais órgãos dos sentidos surgem, principalmente, a partir de placódios ectodérmicos espessados que aparecem lateralmente à placa neural no início do desenvolvimento do embrião (**Fig. 6.6**). A descrição a seguir se inicia com os placódios mais craniais e continua com os mais caudais. O **placódio da hipófise** na linha mediana, localizado na crista neural anterior (**Fig. 6.6B**), se transforma no primórdio da bolsa de Rathke (o precursor da adeno-hipófise). Esta estrutura surge adjacente ao tecido neural que posteriormente forma a neuro-hipófise. Surgindo também da região neural anterior, os **placódios olfatórios** bilaterais (**Fig. 6.6**) são os precursores do epitélio olfatório. Eles originam os neurônios olfatórios e suas células de suporte, e também as células da glia e células neuroendócrinas que migram do placódio em direção ao encéfalo. Intimamente associado aos placódios olfatórios está o tecido pré-neural que forma os bulbos olfatórios do encéfalo funcionalmente associados. Os **placódios da lente** bilaterais, associados às vesículas ópticas (futura retina) que se protraem a partir da região do diencéfalo do encéfalo, são os precursores da lente.

Próximo e alinhados estão os **placódios trigeminais** pareados (nervo craniano V), cada um surgindo de dois placódios precursores — oftálmico e maxilomandibular (**Fig. 6.6C**). Os **placódios auditivos** (precursores da orelha interna) no humano são os representantes remanescentes da **série dorsolateral** de placódios, todos as quais dão origem a órgãos que detectam vibração. Em peixes e em alguns anfíbios, os outros membros da série dorsolateral originam os órgãos da linha lateral, que servem como detectores de vibração e eletorreceptores em vertebrados aquáticos.

O grupo mais caudal constitui os **placódios epibranquiais**, que estão localizados logo dorsal à região onde a primeira até a terceira bolsas faríngeas contatam o ectoderme cervical (**Fig. 6.6A**). Sua especificação depende de sinais (fator de crescimento de fibroblasto [FGF] e proteína morfogenética óssea [BMP]) que emanam do endoderme da bolsa faríngea. Estes placódios produzem neurônios sensoriais que innervam estruturas viscerais. O primeiro placódio epibranquial produz neurônios (gânglio geniculado do nervo craniano VII) (**Fig. 13.1B**) que innervam os corpúsculos gustativos. De forma semelhante, os neurônios que surgem do segundo placódio epibranquial (gânglio inferior do nervo craniano IX) innervam os corpúsculos gustativos, assim como o coração e outros órgãos viscerais. O terceiro placódio epibranquial contribui com o gânglio inferior (nodose) do nervo vago (nervo craniano X) e seus neurônios innervam o coração, estômago e outras vísceras. Nos nervos cranianos V, VII, IX e X, os gânglios sensoriais proximais são derivados principalmente das células da crista neural e os gânglios distais são principalmente placodiais em origem (**Fig. 13.1B**). Os neurônios derivados dos placódios (aqueles dos gânglios distais) começam a estabelecer conexões periféricas e centrais antes dos axônios emergirem dos precursores neuronais derivados da crista neural no gânglio proximal.

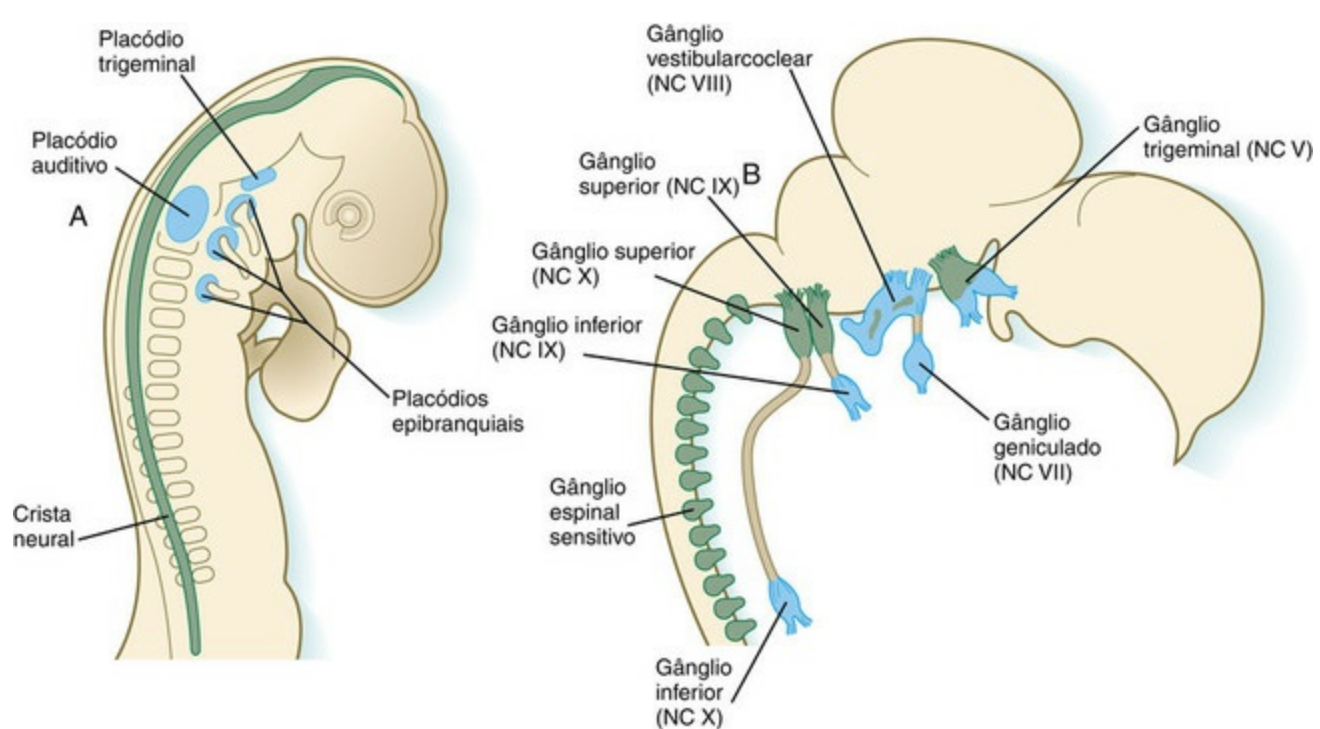


FIG. 13.1 Placódios ectodérmicos e crista neural na formação dos gânglios sensitivos dos nervos cranianos e espinhais do embrião de galinha.
A, Aos dois dias. **B**, Aos oito dias. A crista neural é mostrada em *verde*; os placódios são mostrados em *azul*. (Adaptado de LeDouarin N et al: Trends in Neurosci 9:175-180, 1986.)

A função principal de ambos os placódios epibranquial e trigeminal é produzir neurônios. A conversão de células epiteliais em neuroblastos nos placódios é estabelecida de maneira muito semelhante ao que acontece no interior do tubo neural (**Fig. 11.4**). Através do processo denominado **migração nuclear intercinética**, a divisão celular verdadeira ocorre na porção apical (neste caso, externa) das células epiteliais cilíndricas do placódio. Então, os núcleos migram em direção à superfície basal (interna) das células conforme elas se tornam comprometidas com o destino neuronal como **neuroblastos sensitivos**. Eles então passam através de fendas na lâmina basal e migram internamente. Ali eles se unem a outros neuroblastos de mesma origem para formar os precursores dos gânglios sensitivos apropriados.

Todos os placódios surgem de uma única **região pré--placodial**, que circunda a placa neural craniana. A região pré-placodial é induzida pelo mesoderme craniano, com o tubo neural desempenhando um papel de suporte. O processo indutor envolve a ativação da **via do FGF**, juntamente com a inibição do **Wnt** e **BMP** pelos seus antagonistas naturais. Os níveis de BMP devem ser menores para induzir os placódios ao invés da crista neural e existe um gradiente de BMP sendo mais alto na placa neural, médio na crista neural e baixo para a indução do placódio. A característica do tecido pré-placodial induzido é a expressão dos fatores de transcrição **Six** e **Eya**, que promovem um destino placodial genérico das células no interior da região pré-placodial. Isto é acompanhado por sinais indutores secundários específicos de diferentes fontes que especificam a formação de placódios individuais (**Tabela 13.1**).

Tabela 13.1

Origens e Tecidos Indutores dos Placódios Cranianos

Placódio	Origem	Tecido Indutor	Indutores
Adeno-hipófise	Crista neural anterior Ectoderme não neural	Crista neural anterior Mesoderme	Shh Nodal
Lente	Crista neural anterior Ectoderme não neural	Placa neural Mesoderme	FGFR BMP
Olfatório	Crista neural anterior Ectoderme não neural	Crista neural anterior Crista neural	FGF
Auditivo	Pregas neurais Ectoderme não neural	Rombencéfalo Mesoderme	FGF FGFR Ácido retinoico
Trigeminal	Ectoderme não neural	Tubo neural dorsal	PDGF Wnt
Epibranquial	Ectoderme não neural	Rombencéfalo Mesoderme	FGF FGFR

BMP, proteína morfogenética óssea; FGF, fator de crescimento de fibroblasto; FGFR, receptor do fator de crescimento de fibroblasto; PDGF, fator de crescimento derivado de plaqueta; Shh, *sonic hedgehog*.

Modificado de McCabe KL, Bronner-Fraser M: *Dev Biol* 332:192, 2009.

Este capítulo se concentra no desenvolvimento dos olhos e das orelhas, os quais são os órgãos dos sentidos mais complexos e mais importantes dos humanos. Os órgãos olfatório e gustativo serão discutidos no [Capítulo 14](#), uma vez que o seu desenvolvimento está intimamente associado ao desenvolvimento da face e da faringe. Os componentes sensitivos dos nervos cranianos são discutidos no [Capítulo 11](#).

Olho

O olho é uma estrutura muito complexa que é originada de constituintes derivados de diversas fontes, incluindo a parede do diencéfalo, o ectoderme de superfície adjacente e do mesênquima da crista neural cranial em migração. Dois temas básicos caracterizam o desenvolvimento ocular inicial. O primeiro é uma série contínua de sinais indutores que resulta no estabelecimento inicial dos principais componentes do olho. O segundo é a diferenciação coordenada de muitos destes componentes.

Para que a visão normal aconteça, muitas estruturas complexas no interior do olho devem se relacionar de forma adequada com as estruturas vizinhas. Tanto a córnea quanto a lente devem se tornar transparentes e alinhadas corretamente para fornecer uma via apropriada para que a luz alcance a retina. A retina deve ser configurada para receber imagens visuais concretas e para transmitir sinais visuais padronizados para as regiões apropriadas do encéfalo através de processos neurais que se estendem da retina para o nervo óptico.

Eventos Iniciais no Estabelecimento do Olho

Um único campo visual contínuo começa a tomar forma ao redor da área da placa precordal durante o final da gastrulação. As células do campo visual expressam **RAX** (*homeobox* da retina e da prega neural anterior). Mutações no *RAX* são a base para a **anofthalmia**, uma doença rara caracterizada pela ausência de qualquer estrutura ocular em humanos. Outros marcadores proeminentes são o **Pax-6** e o **Lhx-2**, que estão profundamente envolvidos na padronização do campo visual (**Fig. 13.2**). Com a secreção do *sonic hedgehog* (**shh**) pela placa precordal e pela linha ventral mediana do diencéfalo, a expressão do Pax-6 na linha mediana é reprimida, e o campo visual único se divide em dois campos visuais separados, localizados em cada um dos lados do diencéfalo. O RAX e um outro fator de transcrição importante, **Six-3**, protegem a habilidade do prosencéfalo em secretar shh através da supressão da atividade do Wnt. Caso o Wnt não esteja reprimido, a região anterior do encéfalo em desenvolvimento se torna posteriorizada e é incapaz de secretar shh. A ausência de atividade do Six-3 resulta na perda da secreção de shh, previne a divisão do campo visual e leva à condição de **holoprosencefalia** e à formação de apenas um olho (**p. 309** e **Fig. 8.18**).

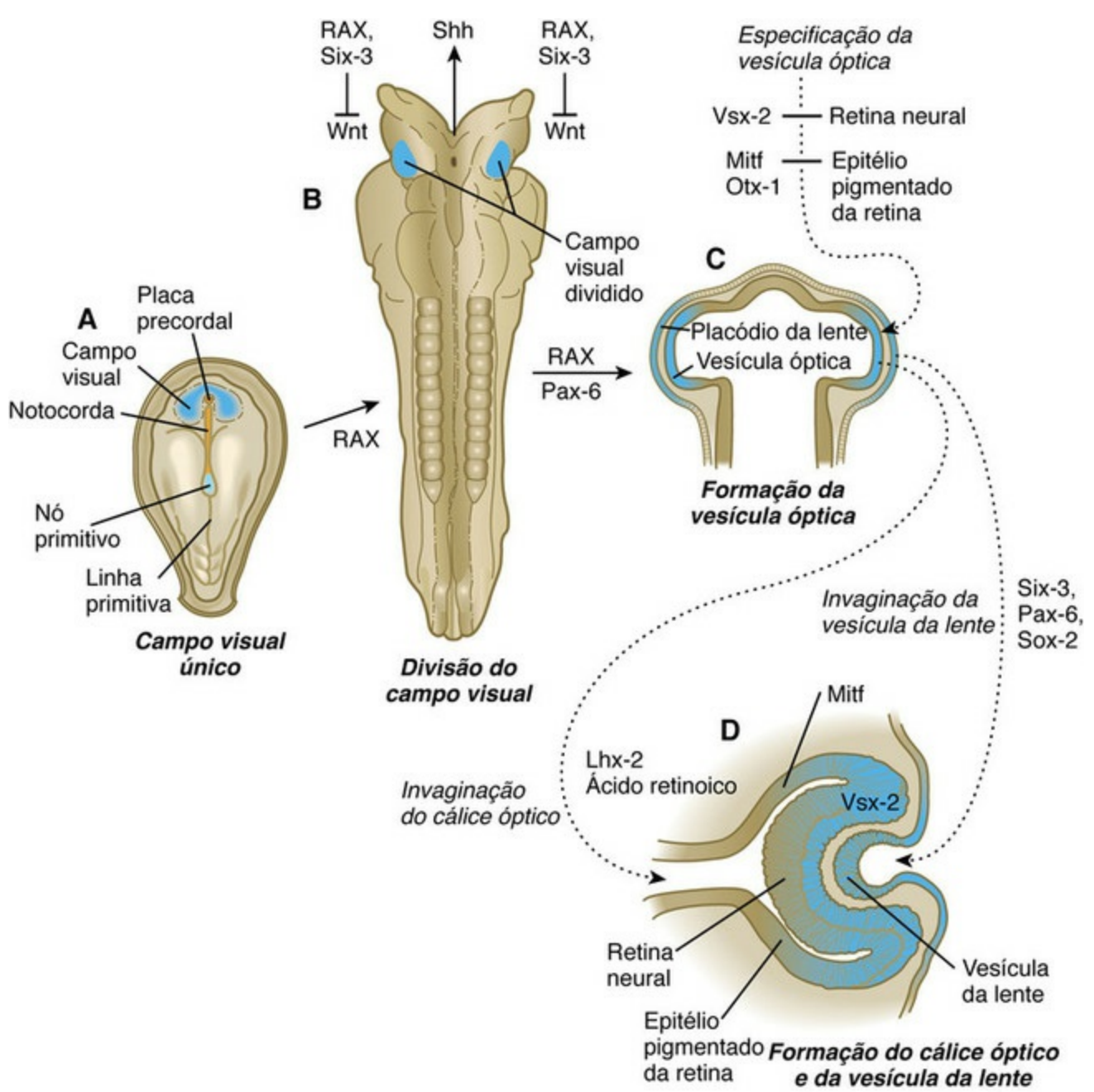


FIG. 13.2 Principais etapas no desenvolvimento dos olhos.

A, Um único campo visual durante o final da gastrulação. **B**, Através da ação do *sonic hedgehog* (shh), o campo visual único se divide em campos bilaterais. **C**, A formação das vesículas ópticas é fortemente dependente da expressão de Pax-6 e RAX. As vesículas ópticas são modeladas na futura retina neural (através do Vsx-2) e epitélio pigmentado da retina (através do Mitf e Otx-2). **D**, Interações indutoras entre a vesícula óptica e o placódio da lente adjacente resultam na invaginação tanto do cálice óptico quanto da vesícula da lente.

O desenvolvimento do olho é evidenciado primeiramente pelo 22º dia de gestação, quando as paredes laterais do diencéfalo começam a se evaginar na forma de **sulcos ópticos** (Fig. 13.3). Dentro de alguns dias, os sulcos ópticos aumentam em tamanho para formar as **vesículas ópticas**, que terminam muito próximas aos placódios das lentes adjacentes na superfície do ectoderme. Conforme as vesículas ópticas se expandem, o padrão para os futuros **retina neural** e **epitélio pigmentado da retina** é estabelecido. Inicialmente, o fator de transcrição **Mitf** é expresso ao longo da vesícula óptica, mas a expressão subsequente de **Vsx-2** na vesícula óptica distal (futura retina neural) confina o Mitf às regiões mais proximais, que se tornará o epitélio pigmentado da retina. A

aposição da parede externa da vesícula óptica ao ectoderme da superfície é essencial para a transmissão de uma importante mensagem indutora que estimula as células do placódio da lente a se espessarem e iniciarem a formação da lente (**Fig. 13.2; Fig. 13.4**).

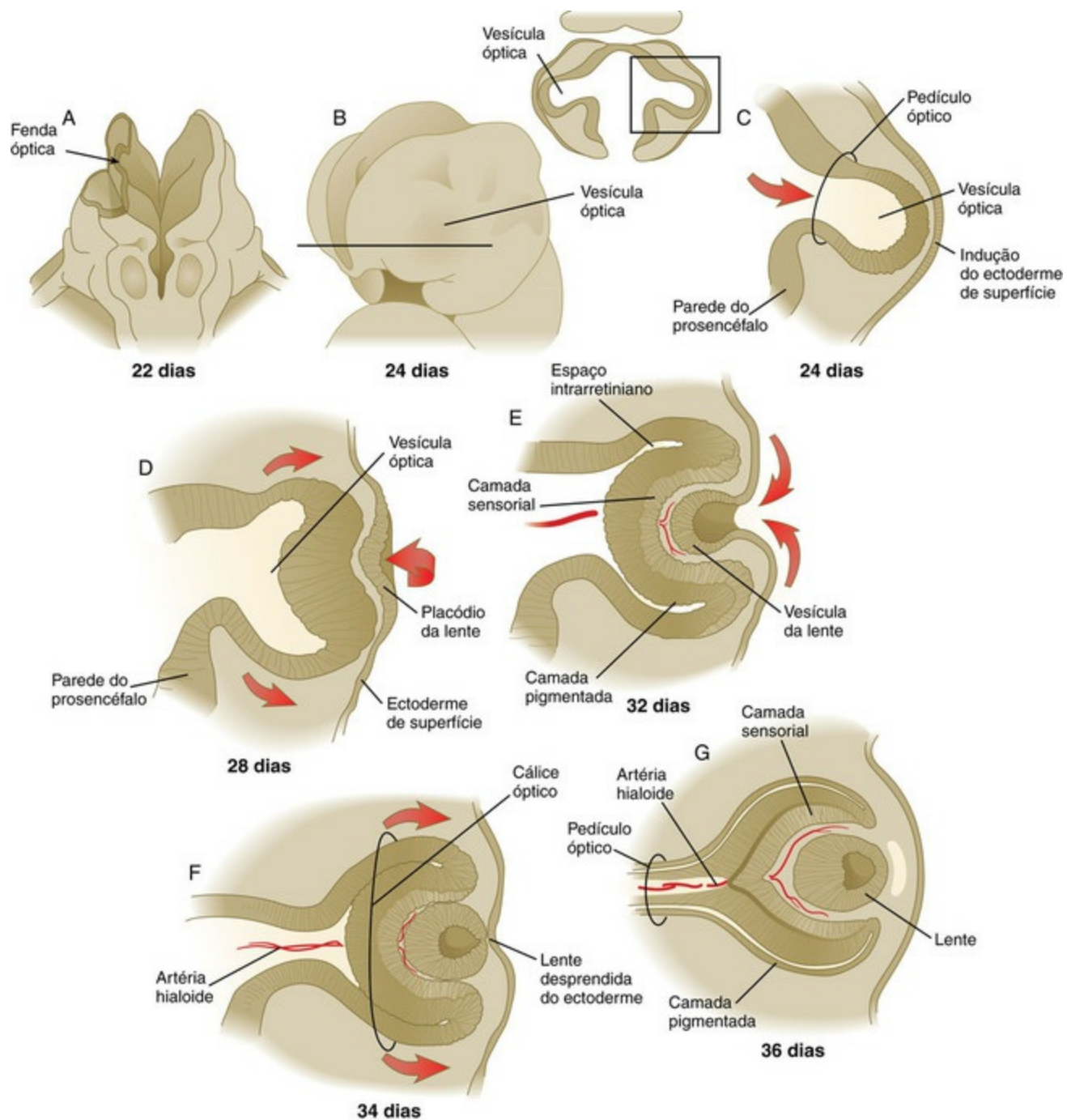


FIG. 13.3 A a G, Desenvolvimento inicial do olho humano.

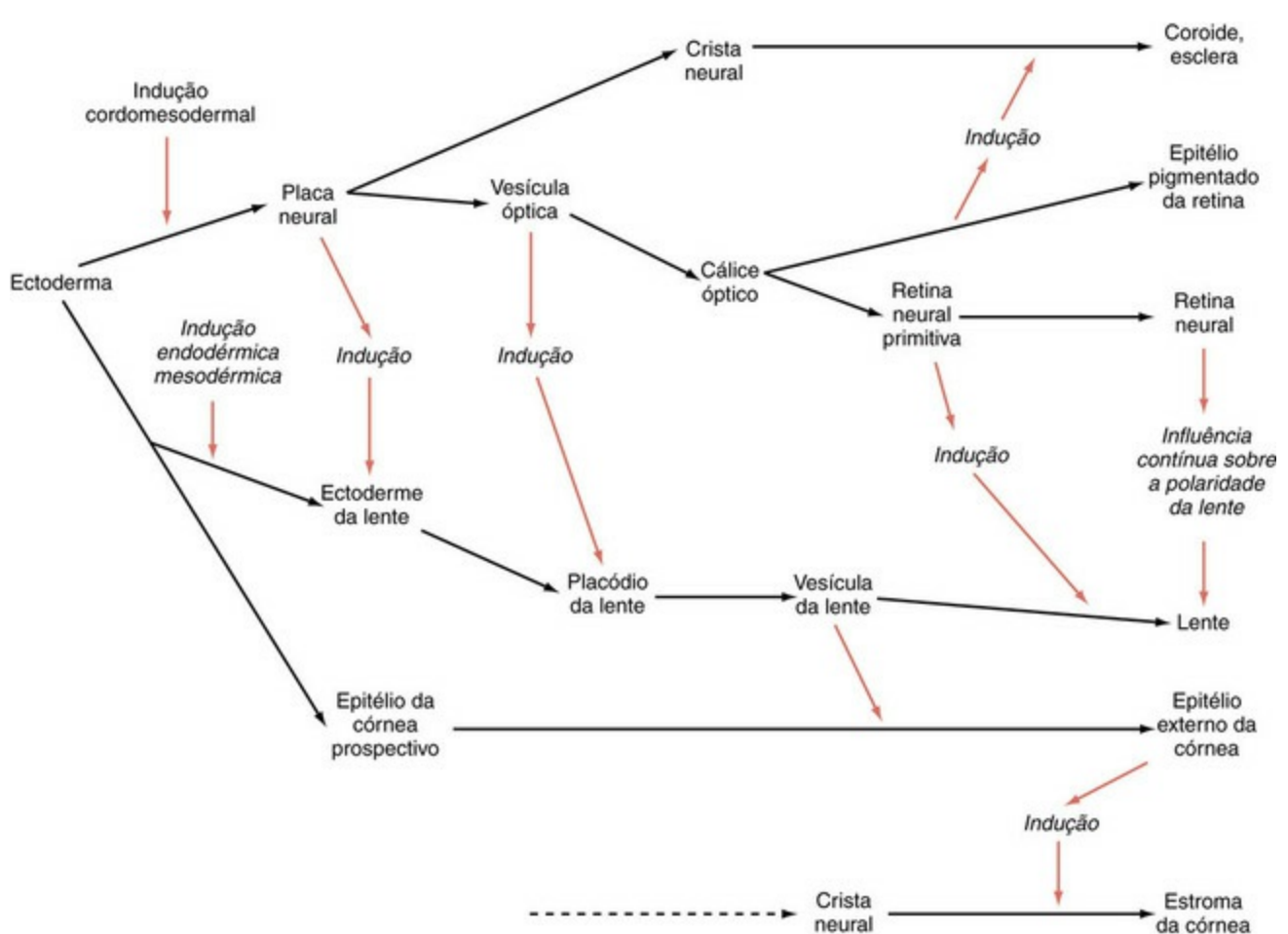


FIG. 13.4 Fluxograma dos principais eventos indutores e transformações teciduais no desenvolvimento do olho. Eventos indutores estão indicados em *setas coloridas*.

A interação entre a vesícula óptica e o ectoderme sobrejacente foi um dos primeiros processos indutores reconhecidos. Ele foi inicialmente caracterizado por experimentos de deleção e transplante conduzidos em embriões de anfíbios. Quando as vesículas ópticas eram removidas precocemente, o ectoderme da superfície se diferenciava em células ectodérmicas comuns ao invés das fibras da lente. Contrariamente, quando as vesículas ópticas eram combinadas com alguns tipos de ectoderme que não o do olho, o ectoderme era estimulado a formar as fibras da lente. Pesquisas subsequentes em embriões de anfíbios mostraram que séries de preparados indutores da placa neural e mesoderme subjacente conduzem o ectoderme à sua indução final em lente pela vesícula óptica. Em mamíferos, um mecanismo importante por trás da **microftalmia** grave (olhos pequenos) ou **anoftalmia** (ausência de olhos) vista nos mutantes *olhos pequenos* e *fidget* é uma perturbação na aposição das vesículas ópticas e ectoderme de superfície que interfere na indução da lente.

O gene *box* pareado **Pax-6** desempenha um papel proeminente ao longo do desenvolvimento inicial do olho e em alguns estágios mais tardios de desenvolvimento da retina e da lente. O Pax-6 é expresso inicialmente na lente e nos placódios nasais e na maior parte do diencéfalo. Na *Drosophila*, o Pax-6 tem sido denominado como o gene mestre do desenvolvimento do olho; isto é, ele pode ativar a cascata de genes que guia o desenvolvimento dos olhos. O poder do Pax-6 é mostrado pela formação de olhos ectópicos nas antenas e membros da *Drosophila* quando o gene é expresso de maneira

inapropriada. Na ausência da expressão do Pax-6 (mutante sem olhos), os olhos não se formam. Na mutação *olhos pequenos*, o equivalente no mamífero do *sem olhos* (*eyeless*), a vesícula óptica inicial se forma, mas, como notado previamente, o desenvolvimento do olho não progride, porque o ectoderme de superfície é incapaz de responder aos sinais indutores emitidos pela vesícula óptica.

A identificação em humanos de dois genes (*Eya* [*eyes absent*, ausência de olhos] e *Six* [*sine oculis*, *sem olhos*]) que são ativados pelo Pax-6 na *Drosophila* sugere fortemente que apesar das grandes diferenças na estrutura e no desenvolvimento do olho de vertebrados e insetos, o aparato genético básico foi conservado ao longo da filogenia. Em camundongos, o **Eya-1** e o **Eya-2** são expressos nos placódios das lentes e são necessários para indução e diferenciação inicial do placódio, mas na ausência da função do Pax-6 eles não são expressos e o desenvolvimento dos olhos falha em ocorrer.

Conforme o processo de indução da lente acontece, o ectoderme de superfície estimula a face externa da vesícula óptica a se tornar plana e, então, finalmente côncava. Isto resulta na transformação da vesícula óptica em **cálice óptico** (Fig. 13.3F). A progressão da vesícula óptica em cálice óptico requer a expressão de Lhx-2 e a ação do ácido retinoico. Na sua ausência, o desenvolvimento do olho fica parado no estágio da vesícula óptica (Fig. 13.2). Enquanto isso, o ectoderme da lente que foi induzido, se espessa e invagina para formar a **vesícula da lente**, que se destaca do epitélio da superfície do qual ele se originou (Fig. 13.5; 13.3). Então a vesícula da lente assume o comando e se torna o agente primário de uma nova reação de indução pela sua atuação sobre o ectoderme de superfície adjacente, levando-o a iniciar o desenvolvimento da córnea (Fig. 13.4).

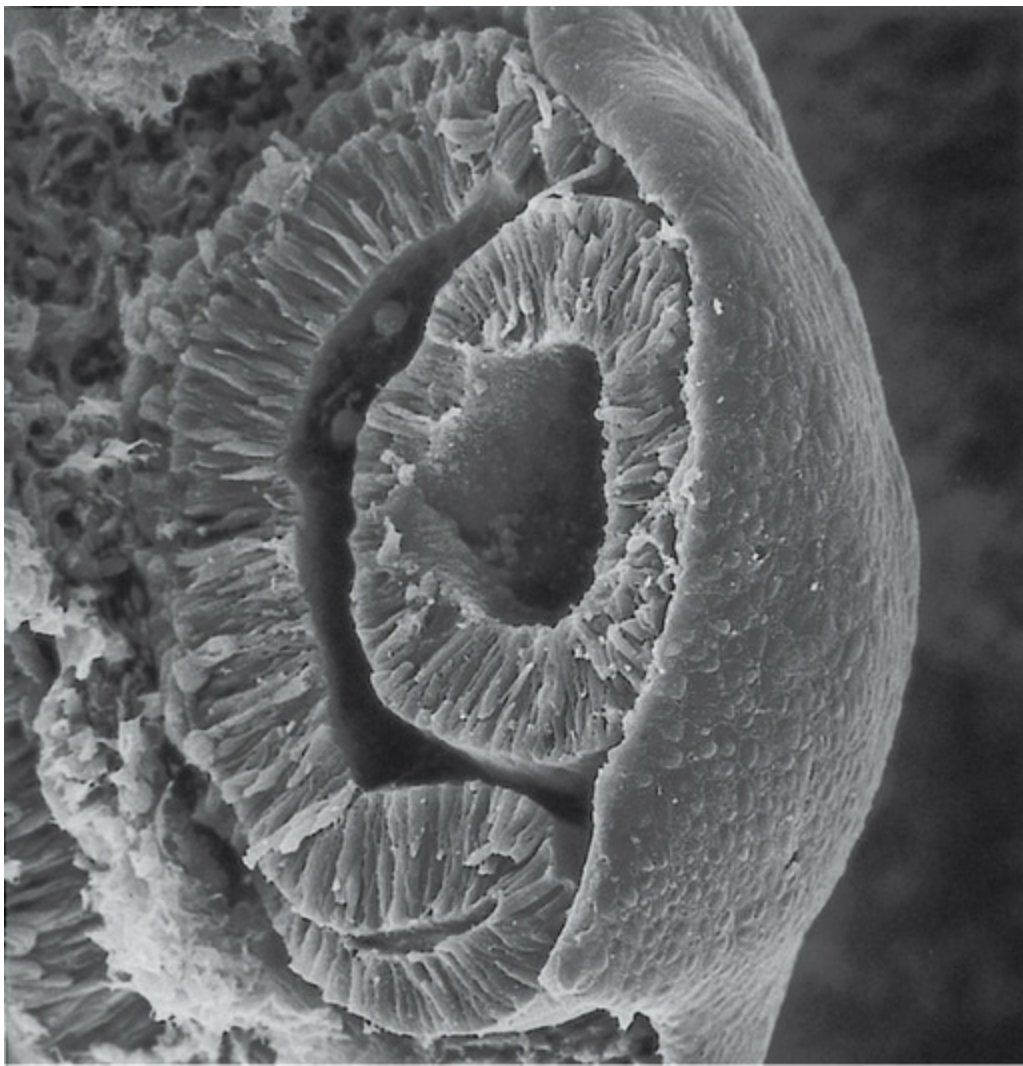


FIG. 13.5 Eletromicrografia de varredura do cálice óptico (*esquerda*) e vesícula da lente (*centro*) no embrião de galinha. (Cortesia de K. Tosney, Ann Arbor, Mich.)

A formação do cálice óptico é um processo assimétrico que ocorre na margem ventral da vesícula óptica ao invés de em seu centro. Isto resulta na formação de um espaço denominado fissura coroide, a qual é contínua com uma fenda no **pedículo óptico** (Fig. 13.6). Durante grande parte do desenvolvimento ocular, a fissura coroide e o sulco óptico formam um canal através do qual a **artéria hialoide** passa para a câmara posterior do olho. A expressão diferencial dos genes *Pax* determina quais células se tornarão o cálice óptico (futura retina) e quais se tornarão o pedículo óptico (futuro nervo óptico). Através da exposição a altas concentrações de *shh*, a expressão de *Pax-6* é inibida e o **Pax-2** é induzido no pedículo óptico, enquanto uma menor concentração de *shh* mais distalmente permite a expressão de *Pax-6* na vesícula óptica, abrindo assim o caminho em direção à formação da retina.

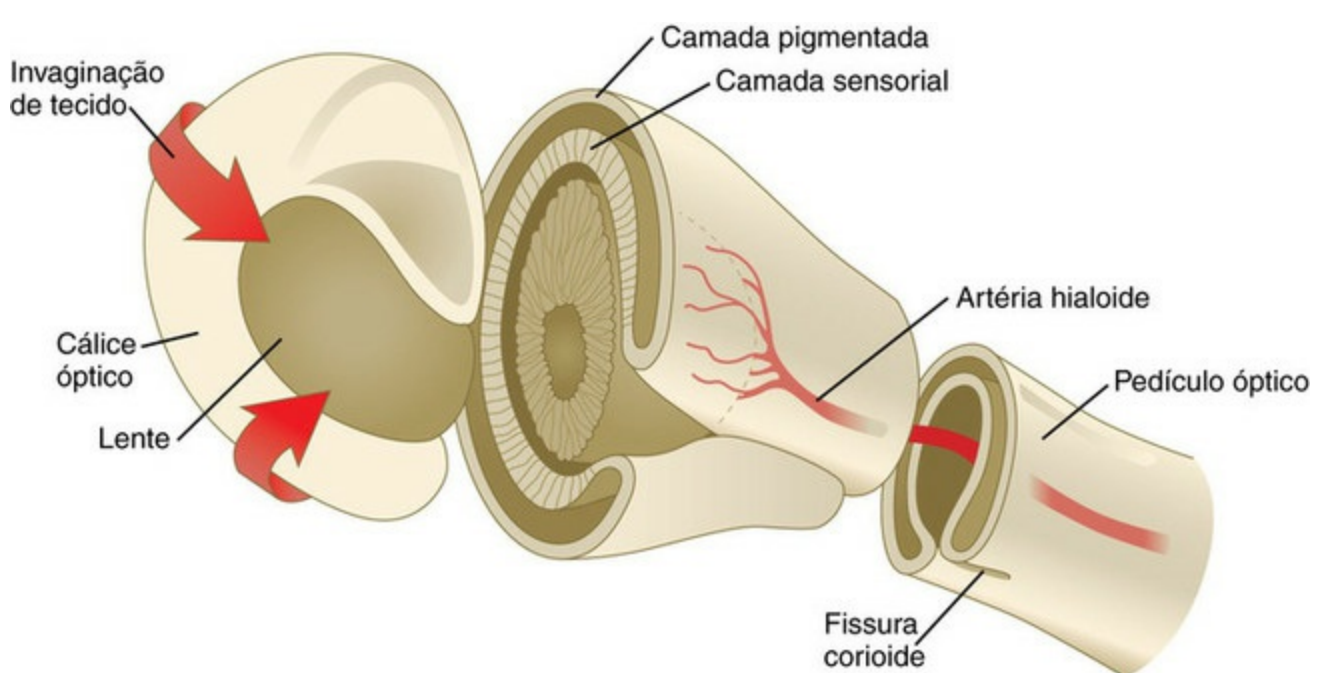


FIG. 13.6 Cálice e pedículo ópticos mostrando a fissura corioide contendo a artéria hialoide.

O pedículo óptico representa inicialmente um pescoço estreito que conecta o cálice óptico ao diencefalo, mas conforme o desenvolvimento progride, ele é invadido por processos neuronais que se projetam das células ganglionares da retina. As células do pedículo óptico que expressam Pax-2 fornecem as pistas que orientam os axônios que estão crescendo a partir da retina e passam através do nervo óptico e quiasma óptico e entram no trato óptico contralateral. Após os processos neuronais terem feito o seu caminho para as regiões apropriadas do encéfalo, o pedículo óptico se torna apropriadamente conhecido como **nervo óptico**.

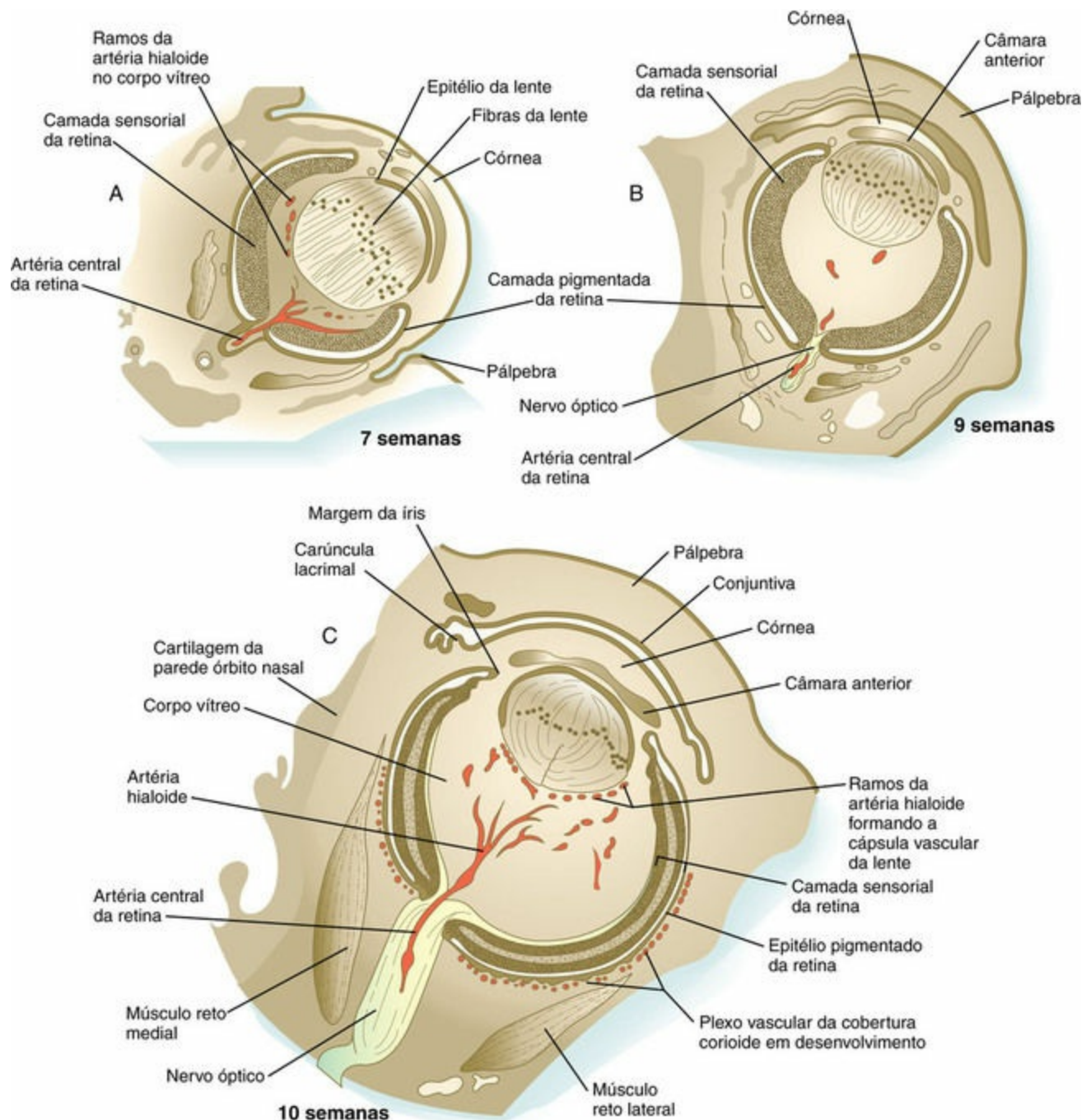
Mais à frente, no desenvolvimento, a fissura corioide se fecha e nenhum traço remanescente dela é visto na íris normal. O não fechamento da fissura corioide resulta na anomalia denominada coloboma (**Fig. 13.19B**). Em alguns tipos de coloboma, especialmente as formas que estão associadas a anomalias nos rins, mutações nos genes Pax-2 são encontradas. Em camundongos mutantes para o Pax-2, os axônios da retina não cruzam a linha mediana através do quiasma óptico, mas ao invés disso permanecem no trato óptico ipsilateral.

Formação da Lente

As lentes são derivadas de células da região genérica pré-placodial, como discutido anteriormente. Desde os estágios mais iniciais, a formação das lentes depende de instruções genéticas fornecidas pelo Pax-6. A expressão do Pax-6 é necessária para que o ectoderme de superfície responda aos sinais indutores (FGF e BMP) da vesícula óptica adjacente pela ativação e combinação com outro fator de transcrição, o Sox-2. Isto leva ao espessamento do ectoderme de superfície para formar as **vesículas da lente** (**Fig. 13.3D**). Ao mesmo tempo, células migratórias da crista neural, que não penetram o espaço entre a vesícula óptica e a futura lente, liberam sinais que inibem as células de outras áreas da região pré-placodial em se desenvolverem em lente. A inibição da capacidade em se

diferenciar em lente é sinalizada pela diminuição da expressão do Pax-6 por estas células. A expressão do Pax-6 continua conforme o placódio da lente se invagina para formar a **vesícula da lente**, que finalmente se desprende do ectoderme de superfície. Neste momento, o Pax-6 desempenha um novo papel na regulação da atividade dos genes que governam a formação das proteínas cristalinas da lente.

Quanto está se despreendendo do ectoderme de superfície, a vesícula da lente está grosseiramente esférica e possui uma grande cavidade central (**Fig. 13.3E**). Ao final da sexta semana, as células do polo posterior da vesícula da lente começam a se alongar como um passo inicial em sua transformação em células transparentes e alongadas denominadas **fibras da lente** (**Fig. 13.7A**). A influência do regulador de transcrição **Foxe-3**, que opera na via abaixo do Pax-6, facilita o desprendimento da vesícula da lente do ectoderme de superfície e a transformação das células posteriores em fibras da lente.



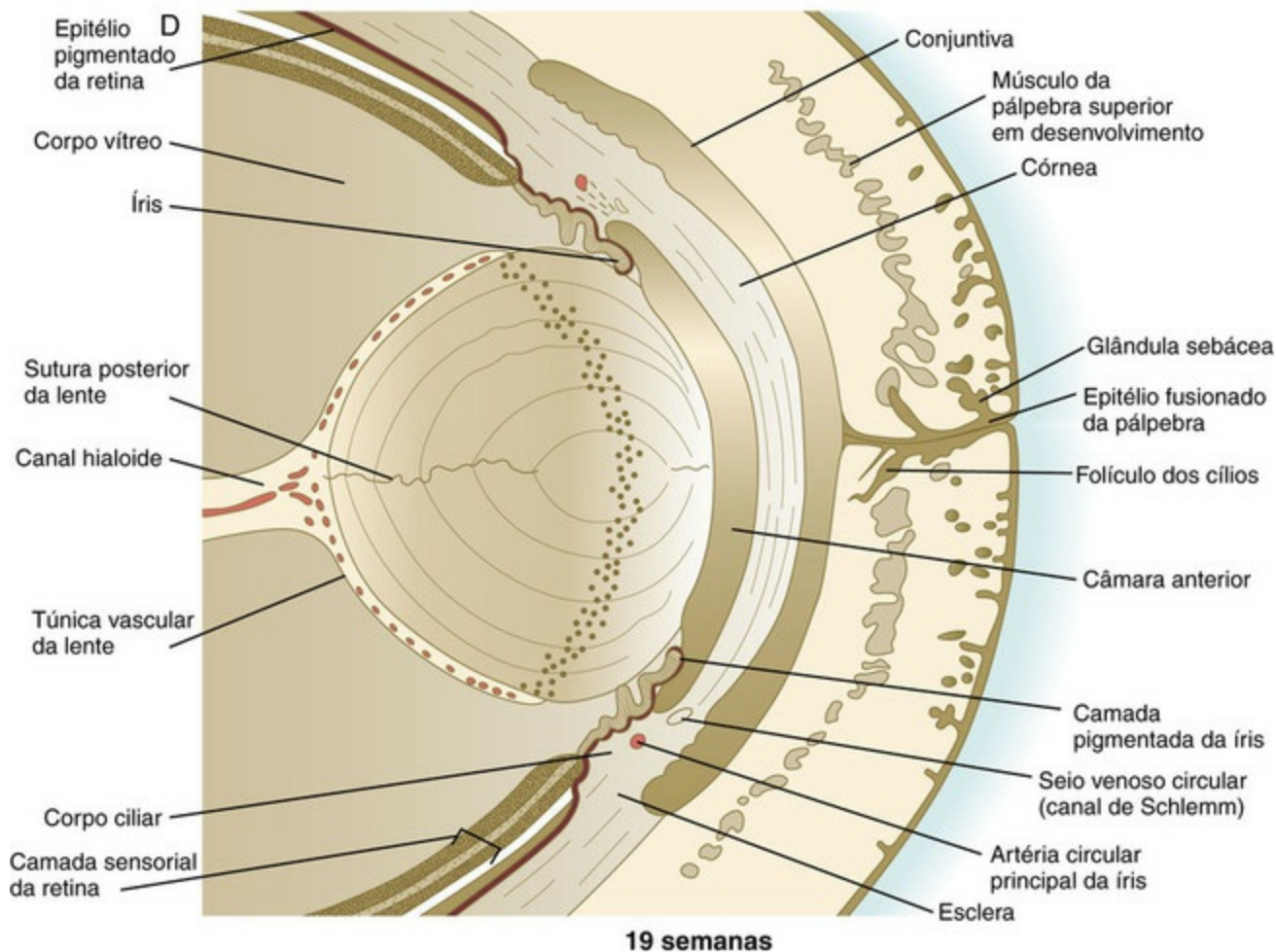


FIG. 13.7 Estágios tardios do desenvolvimento do olho esquematizado a partir de cortes coronais através da cabeça de embriões humanos.

A, Com sete semanas. **B**, Com nove semanas. **C**, Com 10 semanas. **D**, Com 19 semanas.

(Adaptado de Carlson B: Patten's foundations of embryology, ed 6, New York, 1996, McGraw-Hill.)

A diferenciação da lente é um processo muito preciso e bem orquestrado que envolve diversos níveis de organização. Ao nível celular, células epiteliais da lente relativamente não especializadas, sob a influência de Sox-2, Pax-6 e outras proteínas pareadas com oncogenes denominados **Maf**, sofrem uma profunda transformação em células alongadas e transparentes que contêm grandes quantidades de **proteínas cristalinas** especializadas. Ao nível tecidual, toda a lente é responsiva a sinais da retina e de outras estruturas do olho de forma que o seu formato e sua organização geral são mais bem adaptados para a transmissão de raios luminosos não distorcidos desde a entrada da córnea até as células da retina receptoras de luz.

Ao nível celular, a citodiferenciação da lente consiste na transformação de células epiteliais da lente mitoticamente ativas em células fibras da lente alongadas pós-mitóticas. Até 90% da proteína solúvel nessas células pós-mitóticas consiste em proteínas cristalinas. A lente dos mamíferos contém três proteínas cristalinas principais: α , β e γ .

A formação de fibras da lente contendo cristalina se inicia com o alongamento das células epiteliais do polo posterior da vesícula da lente (**Fig. 13.3**). Estas células se tornam as fibras do **núcleo da lente** (**Fig. 13.8**). As fibras da lente remanescentes surgem da transformação de células cúbicas do epitélio anterior da lente. Durante a vida embrionária, a atividade mitótica está espalhada pelas células epiteliais externas da lente.

Pelo momento do nascimento, a atividade mitótica cessa na região central deste epitélio, deixando assim um anel germinativo de células mitoticamente ativas rodeando a região central. Células-filhas da região germinativa movem para a região equatorial de alongamento celular, onde elas param de se dividir e assumem as características citológicas de células produtoras de RNA e começam a produzir RNAm para cristalina. Estas células logo se alongam tremendamente, se preenchem de cristalina e se transformam em fibras da lente secundárias, que formam camadas concêntricas ao redor das fibras primárias do núcleo da lente. A região mediana onde as fibras da lente secundárias de pontos opostos do equador se unem é reconhecida como **sutura das lentes** anterior e posterior (**Fig. 13.7D**). Com esta organização, as fibras da lente localizadas mais à periferia são cada vez mais jovens. Tão logo a lente cresça, novas fibras secundárias se movem do equador em direção ao córtex da lente.

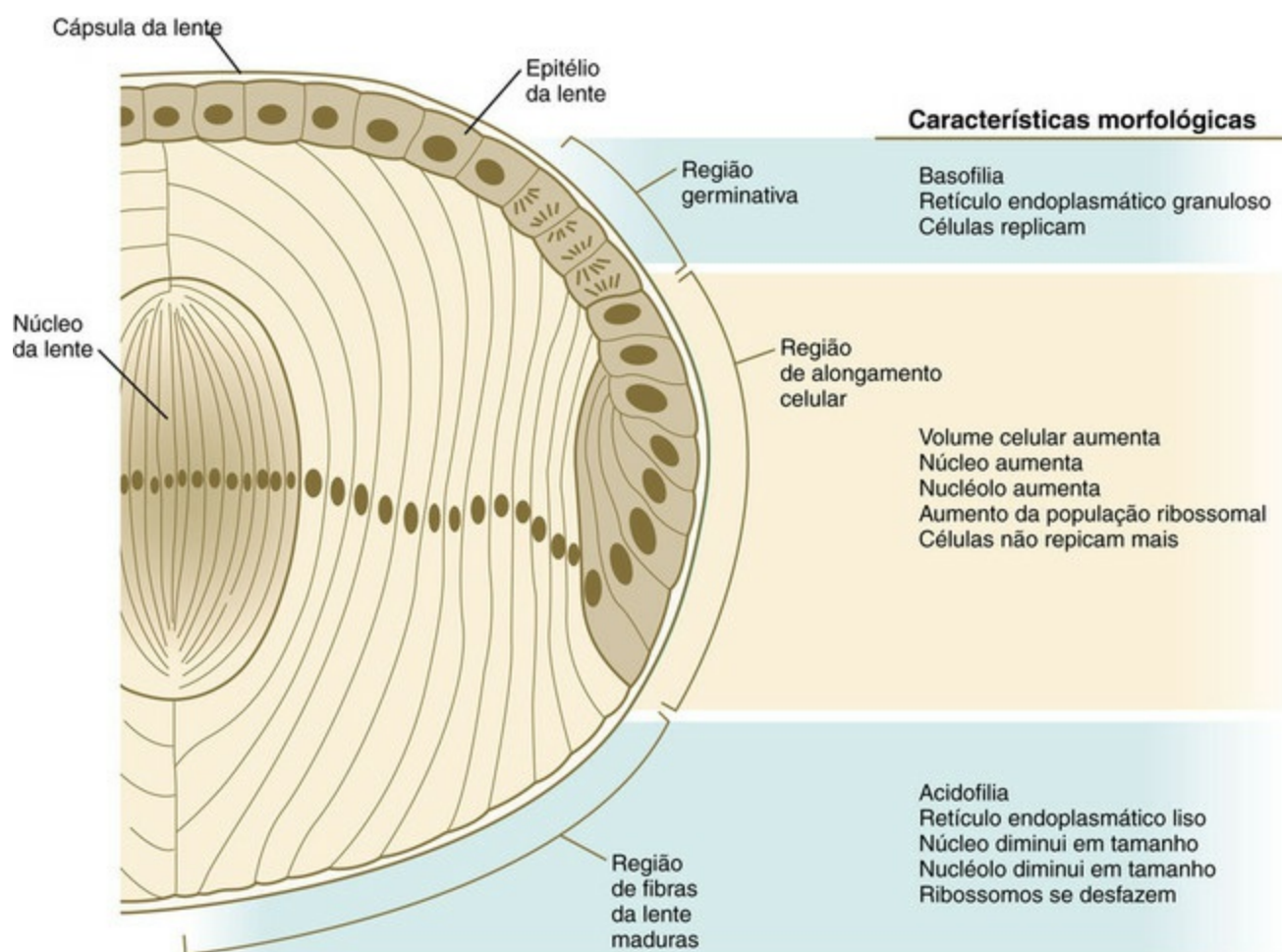


FIG. 13.8 Organização da lente dos vertebrados.

Conforme a lente cresce, células epiteliais da região germinativa param de se dividir, se alongam e se diferenciam em fibras da lente que produzem as proteínas cristalinas da lente. (De Papaconstantinou J: Science 156:338-346, 1967.)

As proteínas cristalinas apresentam um padrão e uma sequência muito característicos de surgimento, com as α -cristalinas surgindo primeiro nas células epiteliais morfolologicamente não diferenciadas. A síntese de β -cristalinas é vista quando as fibras da lente começam a se alongar, enquanto a expressão de γ -cristalina está restrita às

células fibras da lente terminalmente diferenciadas. Cada uma das famílias de proteínas cristalinas contém diversos membros. Elas apresentam diferentes padrões de ativação (alguns membros de uma família sendo coordenadamente ativados) e de acúmulo. Estes padrões facilitam o clareamento óptico das lentes de forma a permitir a transmissão eficiente da luz.

Ao longo da maior parte de sua vida, a lente está sob a influência da retina. Após a indução da lente, secreções da retina, da qual o FGF é o principal componente, se acumulam no humor vítreo posterior à lente e estimulam a formação das fibras da lente. Um exemplo notável da influência continuada da retina sobre a morfologia da lente é vista após a rotação de uma lente em desenvolvimento de forma que o seu polo anterior fique em contato com a retina. Muito rapidamente, sob a influência de secreções da retina, as células epiteliais baixas do polo anterior original começam a se alongar e formam um grupo adicional de fibras da lente (**Fig. 13.9**). Um novo epitélio da lente se forma no lado voltado para córnea da lente que foi girada. Tais adaptações estruturais são evidências notáveis de um mecanismo que garante o alinhamento correto das lentes e do resto do sistema visual ao longo do desenvolvimento.

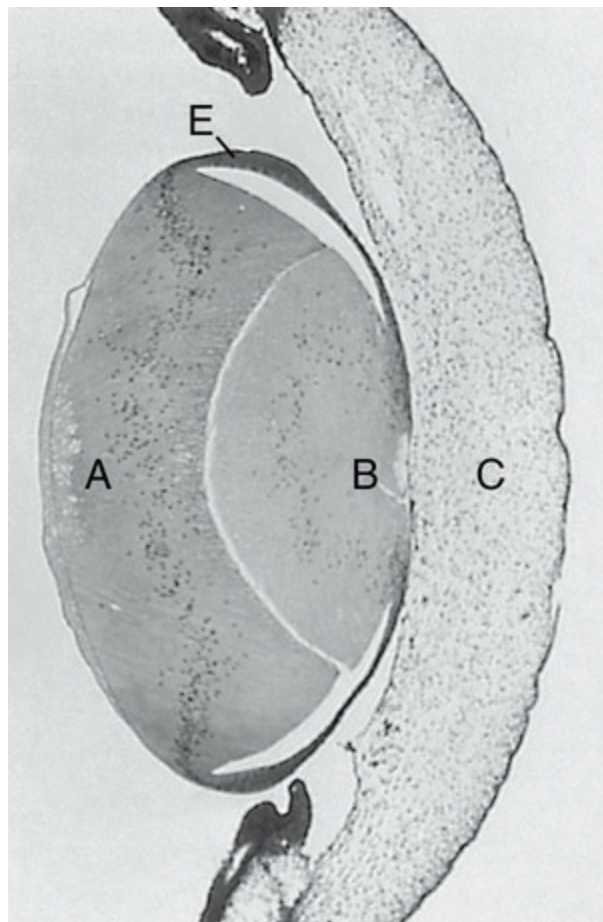


FIG. 13.9 Corte através da lente de um embrião de galinha com 11 dias.

Com cinco dias, a lente foi girada cirurgicamente de forma que as células epiteliais anteriores (E) estivessem voltadas para o corpo vítreo e retina. As células epiteliais baixas iniciais se alongam para formar novas fibras da lente (A). Devido à reversão da polaridade da zona equatorial da lente, novas células epiteliais foram adicionadas sobre a massa original de fibras da lente (B) sobre a face voltada para a córnea da lente girada. C indica a córnea. (De Coulombre AJ: Science 142: 1489-1490, 1963.)

Formação da Córnea

A formação da córnea é o resultado do último evento indutor principal de uma série de eventos na formação dos olhos (**Fig. 13.4**), com a vesícula da lente atuando sobre o ectoderme de superfície adjacente. Esta indução resulta na transformação de um ectoderme de superfície típico, consistindo em uma camada basal de células cúbicas e uma periderme superficial, em uma estrutura transparente e estratificada com uma complexa matriz extracelular e contribuições celulares de várias origens. Mantendo o seu papel multifacetado em quase todos os estágios de desenvolvimento do olho, a expressão do Pax-6 no ectoderme de superfície é um requisito para a indução da córnea.

A influência indutora da lente estimula uma alteração nas células ectodérmicas basais. Estas células aumentam em tamanho, amplamente como um resultado da elaboração de organelas secretoras (p. ex., complexo de Golgi) na porção basal das células. Conforme estas alterações se completam, as células começam a secretar colágenos tipos I, II e IX derivados do epitélio para formar o **estroma primário** da córnea (**Fig. 13.10**).

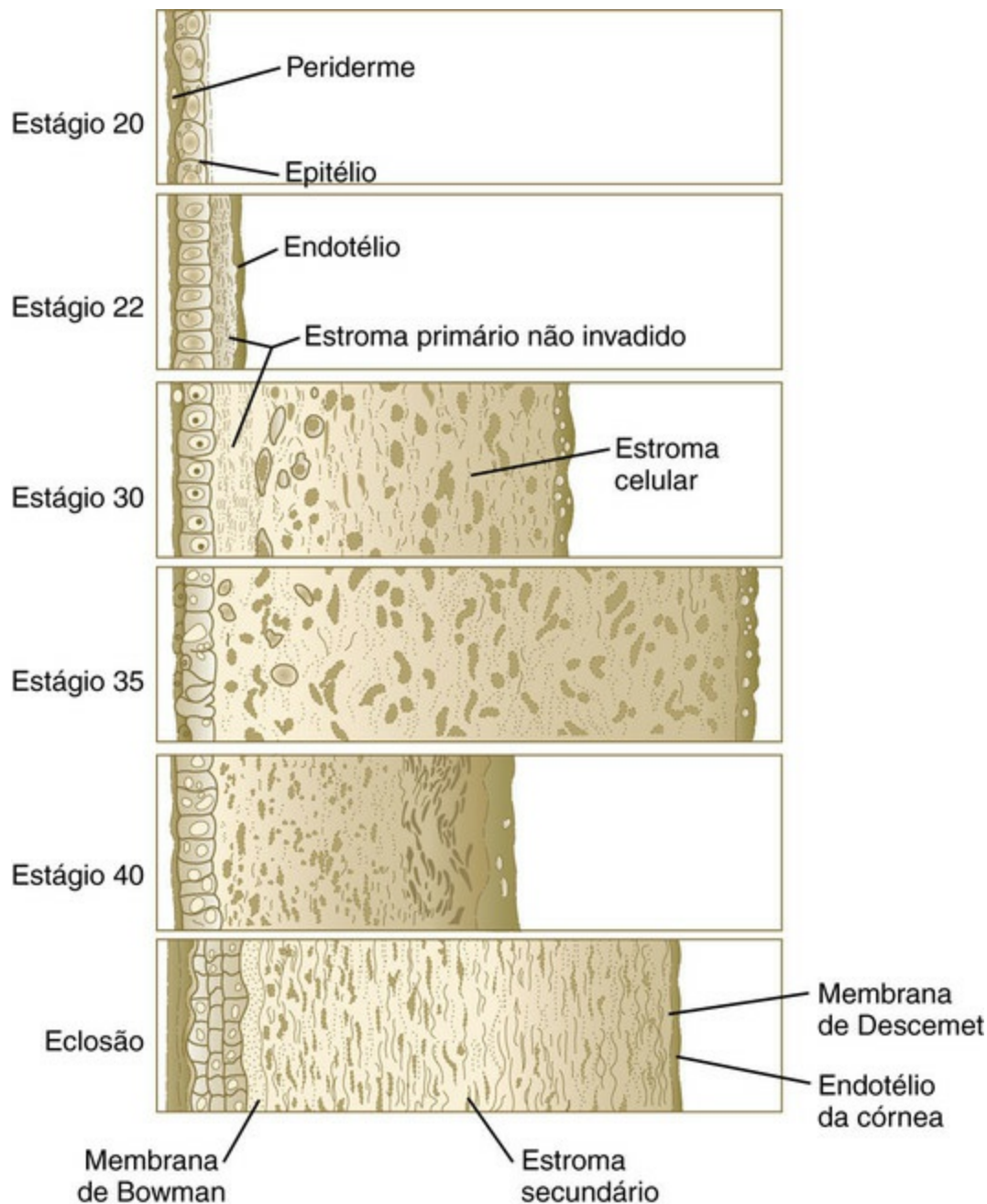


FIG. 13.10 Estágios (Hamburger-Hamilton) na formação da córnea do embrião de galinha. (Baseado nos estudos de Hay ED, Revel JP: Fine Structure of the developing avian cornea, Monogr Dev Biol 1:1-144, 1969.)

Utilizando o estroma primário como base para a migração, as células da crista neural ao redor do lábio do cálice óptico migram centralmente entre o estroma primário e a cápsula da lente. Apesar de serem mesenquimais quanto à sua morfologia durante a migração, estas células se transformam em um epitélio cúbico denominado **epitélio da córnea** quando a sua migração está completa. Neste ponto, a córnea inicial consiste em (1) um epitélio anterior, (2) um estroma primário ainda acelular e (3) um endotélio posterior.

A migração das células da crista neural entre a lente e o ectoderme adjacente está sujeita a um controle rigoroso de desenvolvimento. Um estímulo positivo para a migração é a produção do **fator de crescimento transformante- β (TGF- β)** pela lente. Modulando esta influência está a presença da **semaforina-3A** na lente. As células da crista neural perioculares expressam a **neuropilina-1**, que quando combinada com a semaforina inibe a migração. Em um momento crítico do desenvolvimento, uma

subpopulação destas células da crista neural para de expressar a neuropilina. Estas células são então capazes de migrar entre a lente e o epitélio da córnea. Um mecanismo semelhante permite a penetração de fibras nervosas sensitivas na córnea.

Após o endotélio posterior da córnea ter formado uma camada contínua, suas células sintetizam grandes quantidades de **ácido hialurônico** e o secretam no estroma primário. Devido à sua grande capacidade de ligação à água, o ácido hialurônico faz com que o estroma primário se inche muito. Isto fornece um substrato apropriado para a segunda onda de migração celular para o desenvolvimento da córnea (**Fig. 13.11**). Estas células, também originadas da crista neural, são fibroblásticas. Elas migram e proliferam nos espaços ricos em hialuronato entre as camadas de colágeno no estroma primário da córnea. A fase migratória de semeadura celular do estroma primário da córnea cessa quando estas células começam a produzir grandes quantidades de **hialuronidases**, as quais quebram grande parte do ácido hialurônico no estroma primário. Em outras regiões do embrião, (p. ex., broto dos membros), também há uma relação íntima entre altas quantidades de ácido hialurônico e migração celular, e a cessação da migração com a sua remoção. Com a remoção do ácido hialurônico, a córnea diminui em espessura. Quando os fibroblastos migratórios se fixam, o estroma primário da córnea é considerado como se tivesse sido transformado em **estroma secundário**.

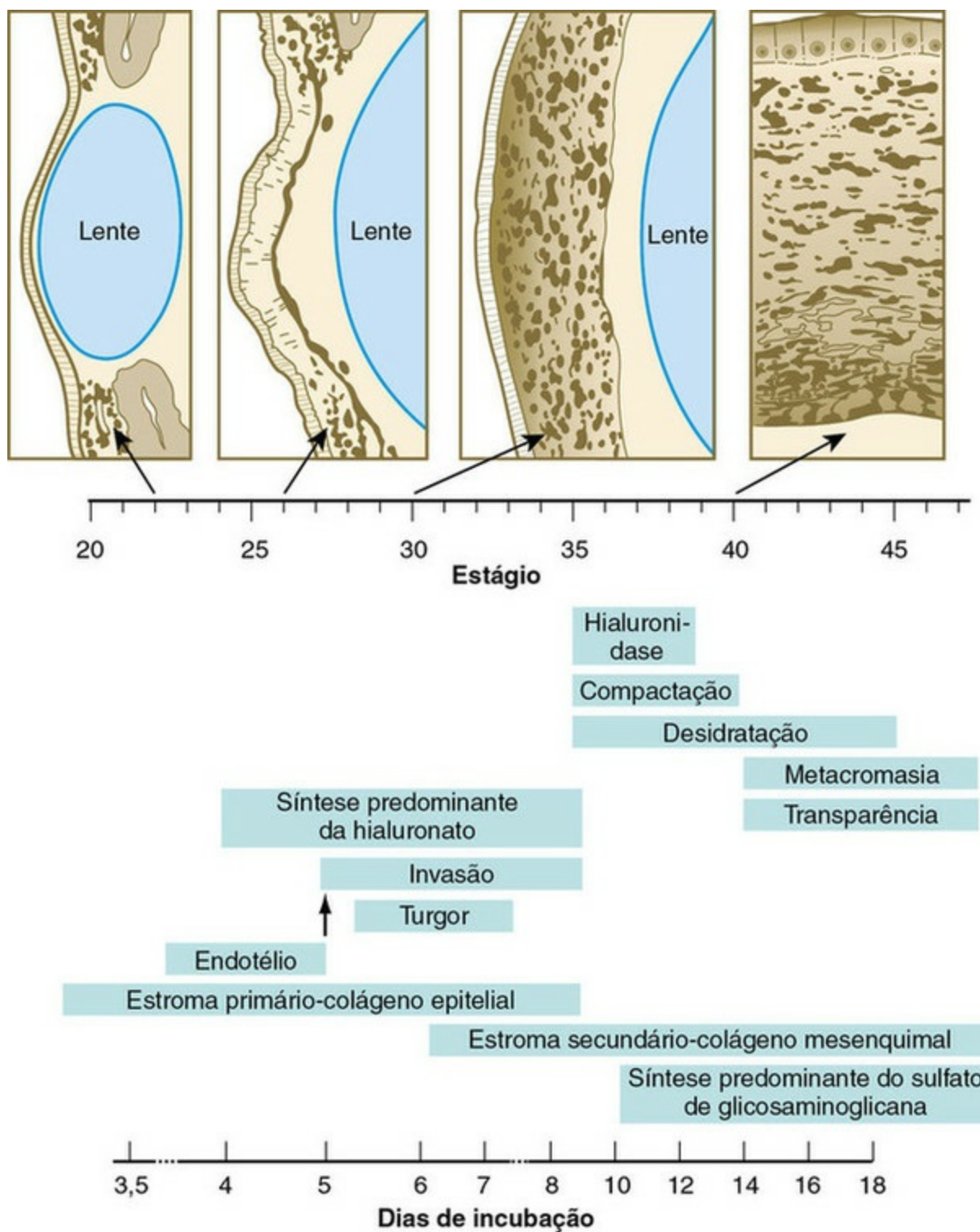


FIG. 13.11 Principais eventos na morfogênese da córnea no embrião de galinha. (Baseado em Toole BP, Trelstad RL: Hyaluronate production and removal during corneal development in the chick, Dev Biol 26:28-35, 1971; e em estudos de Hay ED, Revel JP: Fine structure of the developing avian cornea, Monogr Dev Biol 1:1-144, 1969.)

Os fibroblastos do estroma secundário contribuem com a sua organização pela secreção de fibras colágenas grossas para a matriz do estroma. Entretanto, camadas proeminentes de matriz acelular continuam a ser secretadas pelas células epiteliais e endoteliais da córnea. Estas secreções fornecem as camadas restantes que constituem a córnea madura. Listadas de fora para dentro, elas são (1) o epitélio externo, (2) a **membrana de Bowman**, (3) o estroma secundário, (4) a **membrana de Descemet** e (5) o endotélio da córnea (Fig. 13.10).

As mudanças finais no desenvolvimento da córnea envolvem a formação de uma via

transparente livre de distorção óptica, através da qual a luz pode penetrar o olho. Uma mudança principal é um grande aumento na transparência, com cerca de 40% a 100% de transmissão da luz. Este aumento é alcançado pela remoção da maior parte da água do estroma secundário. A remoção inicial de água ocorre com a degradação de grande parte do ácido hialurônico que se liga à mesma. A segunda fase de desidratação é mediada pela **tiroxina**, a qual é secretada no sangue pela glândula tireóidea madura. A tiroxina atua sobre o endotélio da córnea fazendo com que ele bombeie sódio do estroma secundário para a câmara anterior do olho. As moléculas de água acompanham os íons de sódio, completando assim, de forma eficiente, a desidratação do estroma da córnea. O papel da glândula tireóidea neste processo foi mostrado de duas formas. Quando glândulas tireóideas relativamente maduras foram transplantadas para as membranas extraembrionárias de embriões de galinha jovens, permitindo assim que o hormônio tireoidiano ganhasse acesso à circulação embrionária através dos vasos sanguíneos que supriam a membrana (**membrana corioalantoide**), a desidratação prematura da córnea acontece. Contrariamente, a aplicação de inibidores tireoidianos retarda a desidratação da córnea.

O outro evento tardio na córnea é uma alteração pronunciada no raio de sua curvatura em relação à curvatura do globo ocular como um todo. Esta alteração morfogênética, que envolve diversos eventos mecânicos, incluindo a pressão do fluido intraocular, permite que a córnea trabalhe juntamente com a lente para trazer os raios luminosos para o foco na retina. Se irregularidades se formam na curvatura da córnea durante a sua morfogênese final, o indivíduo desenvolve **astigmatismo**, o qual causa distorções na imagem visual.

Retina e Outros Derivados da Cálice Óptico

Enquanto a lente e a córnea estão tomando forma, alterações profundas também estão acontecendo no cálice óptico (**Fig. 13.3**). A camada interna do cálice óptico se espessa e as células epiteliais iniciam um longo processo de diferenciação em neurônios e fotorreceptores da **retina neural**. A camada mais externa do cálice óptico permanece delgada e finalmente se transforma no **epitélio pigmentado da retina** (**Fig. 13.7**). As células do epitélio pigmentado da retina não se diferenciam em neurônios durante a embriogênese normal, mas na vida pós-natal algumas destas células mantêm propriedades de célula-tronco e podem se diferenciar em múltiplos tipos celulares. Ao mesmo tempo, os lábios externos do cálice óptico sofrem uma transformação bem diferente em íris e corpo ciliar, os quais estão envolvidos no controle da quantidade de luz que entra no olho (íris) e na curvatura da lente (corpo ciliar).

A formação do cálice óptico e a distinção entre a retina neural e o epitélio pigmentado da retina depende de eventos moleculares ocorrendo logo no início da formação do olho. Estimulado pelo FGF oriundo do ectoderme de superfície adjacente, uma interação cooperativa entre o Pax-2 e Pax-6 subdivide a vesícula óptica em regiões distal (próximo à superfície do ectoderme) e proximal (próximo ao pedículo óptico). Sob a influência do Pax-6, a porção distal da vesícula óptica invagina para formar a parede interna do cálice

óptico e começa a expressar o fator de transcrição pareado homeodomínio **Vsx-2**, que caracteriza a futura retina. O fator de transcrição dupla hélice **Mitf** (fator de transcrição associado à microftalmia) é expresso inicialmente através de toda a vesícula óptica, mas através do efeito indutor do BMP do mesênquima das células da crista circundantes e da ação do Pax-2 e Pax-6, sua expressão se torna restrita à porção proximal da vesícula óptica, que é o futuro epitélio pigmentando da retina.

A retina neural é uma estrutura estratificada; o seu desenvolvimento embrionário pode ser apreciado apenas após sua organização no adulto ter sido compreendida (**Fig. 13.12**). Quando vista em corte transversal sob o microscópio, a retina neural consiste em faixas coradas densas e claras alternadas que correspondem a camadas ricas em núcleos ou em processos celulares. A via sensitiva direta da retina neural é uma cadeia de três neurônios que atravessam a espessura da retina. O primeiro elemento da cadeia é o fotorreceptor, tanto **bastonetes** como **cones**. Um raio luminoso que entra no olho passa através de toda a espessura da retina neural até que ele colida com o segmento externo de um bastonete ou cone (fotorreceptor) na camada mais externa da retina. Os núcleos do bastonete e do cone estimulados estão localizados na **camada nuclear externa**. O fotorreceptor envia um processo em direção à **camada plexiforme externa**, onde faz sinapse com um processo de uma célula bipolar localizada na **camada nuclear interna**. O outro processo do neurônio bipolar conduz para a **camada plexiforme interna** e faz sinapse com o terceiro neurônio da cadeia, a **célula ganglionar**. Os corpos das células ganglionares, que estão localizados na **camada de células ganglionares**, enviam longos processos que cursam através da **camada de fibras nervosas** mais interna em direção à sua saída do olho, o nervo óptico, através do qual elas alcançam o encéfalo.

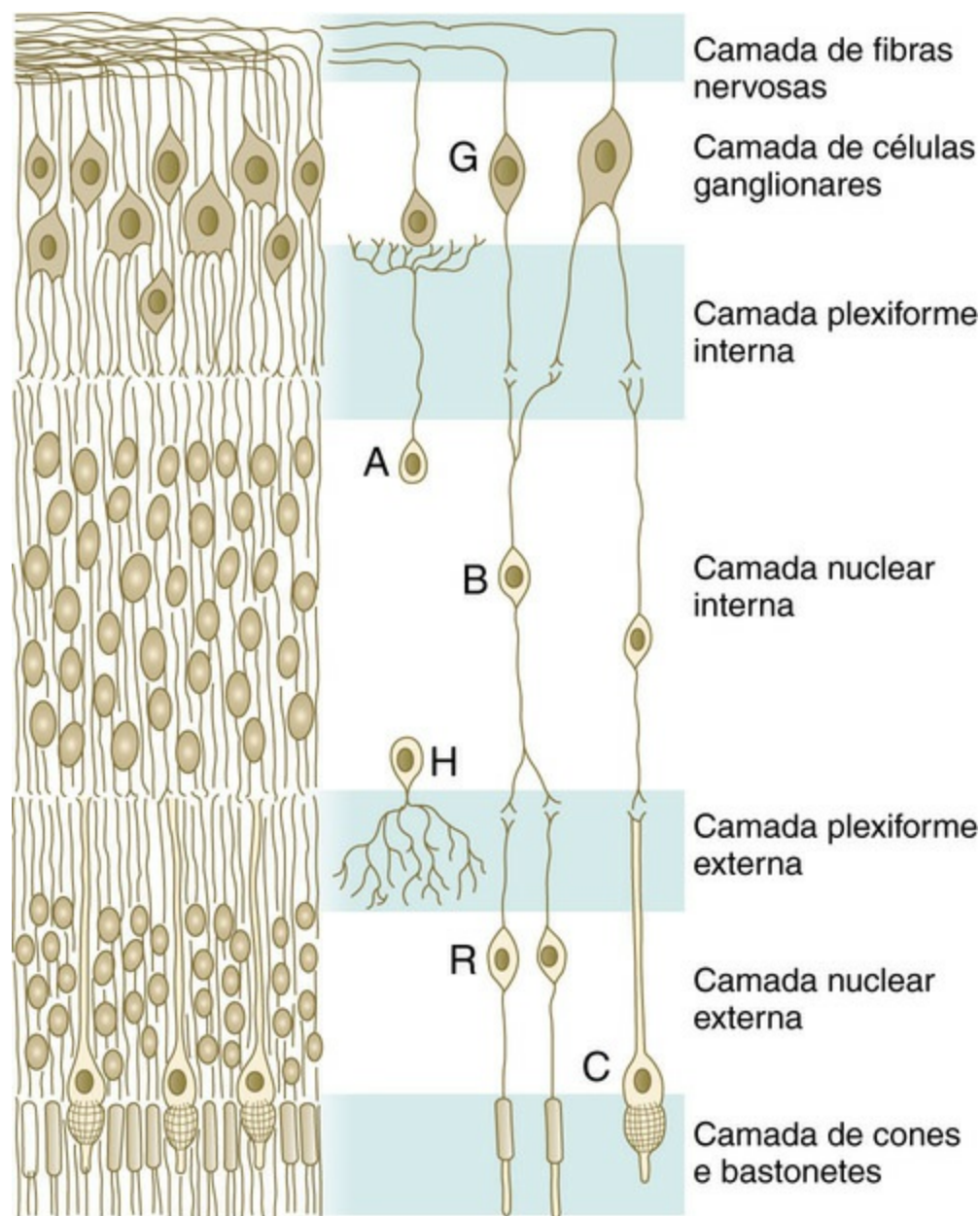


FIG. 13.12 Organização tecidual e celular da retina neural de um feto humano.

A, célula amácrina; B, célula bipolar; C, cone; G, célula ganglionar; H, célula horizontal; R, bastonete.

Se todos os sinais luminosos fossem processados através dessa série simples de três neurônios conectados na retina, a acuidade visual seria muito menor do que ela é na verdade. Muitos níveis de integração ocorrem no momento que o padrão visual é armazenado no córtex visual do encéfalo. A primeira é a retina neural. Nos locais de sinapse das camadas plexiformes interna e externa da retina, outras células, como as **células horizontais** e as **células amácrinas** (Fig. 13.12), estão envolvidas na redistribuição horizontal do simples sinal visual. Esta redistribuição facilita a integração dos componentes de um padrão visual. Outro tipo celular proeminente na retina é a **célula glial de Müller**, a qual envia processos para quase todas as camadas da retina e parece desempenhar um papel similar aos astrócitos no sistema nervoso central.

Retina Neural

A partir do epitélio cilíndrico original da camada sensitiva interna do cálice óptico (Fig. 13.7), o primórdio da retina neural assume a forma de um epitélio cilíndrico

pseudoestratificado espesso e mitoticamente ativo organizado de uma forma similar ao tudo neural em seu desenvolvimento inicial. Durante os estágios iniciais de desenvolvimento da retina, sua polaridade se torna fixada de acordo com a mesma sequência axial vista nos membros ([Capítulo 10](#)). O eixo nasotemporal (anteroposterior) se fixa primeiramente; ele é seguido pela fixação do eixo dorsoventral. Finalmente, a polaridade radial é estabelecida.

Para processar sinais visuais distintos, a retina deve se desenvolver de acordo com um padrão bem definido e esse padrão deve ser conduzido para o encéfalo para que distintas imagens visuais sejam produzidas. Apesar do seu formato em forma de cálice, a padronização na retina é frequentemente descrita de maneira bidimensional, com gradientes dorsoventrais e nasotemporais servindo como a base para a formação do padrão da retina e diferenciação.

A padronização dorsoventral é iniciada através da presença do **BMP-4** dorsalmente e **shh** ventralmente ([Fig. 13.13A](#)). A presença do **shh** ventralmente estimula a produção de **Otx-2** na camada mais externa da vesícula óptica e diferenciação do epitélio pigmentado da retina. No interior da camada mais interna da vesícula óptica, o **shh** e uma proteína, a **ventroptina**, ambos antagonistas do BMP-4, estimulam a expressão dos fatores de transcrição **Vax-2** e **Pax-2** na retina ventral. Na região dorsal da futura retina, o BMP-4 sinaliza a expressão de **Tbx-5**, o fator de transcrição envolvido na formação dos membros anteriores ([p. 193](#)). Apesar de muitas moléculas estarem desigualmente distribuídas ao longo dos dois eixos da retina, gradientes opostos de efrinas específicas e seus receptores estão fortemente envolvidos na caracterização dos eixos da retina ([Fig. 13.13A](#)).

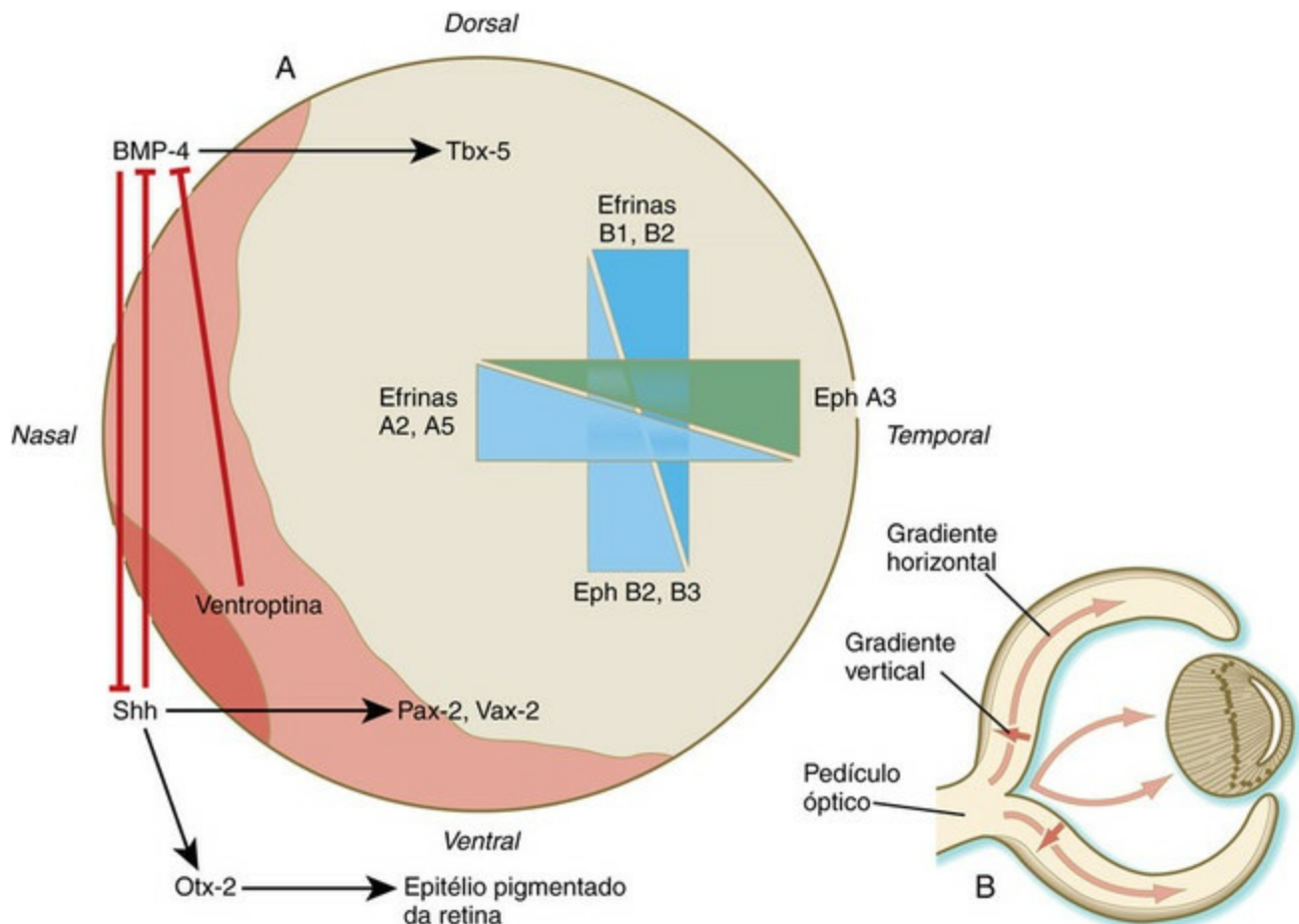


FIG. 13.13 **A**, Bases moleculares para a especificação do padrão da retina. Os condutores moleculares originais são o *sonic hedgehog* (Shh) ventralmente e a proteína morfogenética óssea-4 (BMP-4) dorsalmente. As interações moleculares indicadas pelas setas são suplementadas pelos gradientes dorsoventral e nasotemporal de efrinas e seus receptores. **B**, Gradientes horizontais e verticais na diferenciação das camadas da retina neural.

Conforme o número de células da retina inicial aumenta, a diferenciação dos tipos celulares tem início. Existem dois gradientes de diferenciação principais na retina. O primeiro procede grosseiramente vertical das camadas da retina mais internas em direção às mais externas. A segunda se move horizontalmente do centro em direção à periferia da retina (**Fig. 13.13B**).

Evidências obtidas em retinas de peixe sugerem que o gradiente horizontal de neurogênese pode ser guiado por um ponto fonte inicial de shh de forma semelhante ao processo melhor entendido que ocorre na *Drosophila*. A diferenciação no gradiente horizontal se inicia com o aparecimento das células ganglionares e a definição inicial da camada de células ganglionares (**Fig. 13.14**). Conforme as células ganglionares se diferenciam, as células circunjascentes são inibidas de sofrerem diferenciação prematura pela atividade do gene *Notch*. Uma função principal do *Notch* é manter populações celulares em um estágio não diferenciado até que pistas locais apropriadas para a sua diferenciação adicional apareçam. Com a diferenciação posterior das células horizontais e amácrinas, as camadas nucleares interna e externa tomam forma. Conforme as células das camadas nucleares enviam os seus processos, as camadas plexiformes interna e externa se tornam melhor diferenciadas. Os neurônios bipolares e os cones se diferenciam por último, completando assim o primeiro gradiente.

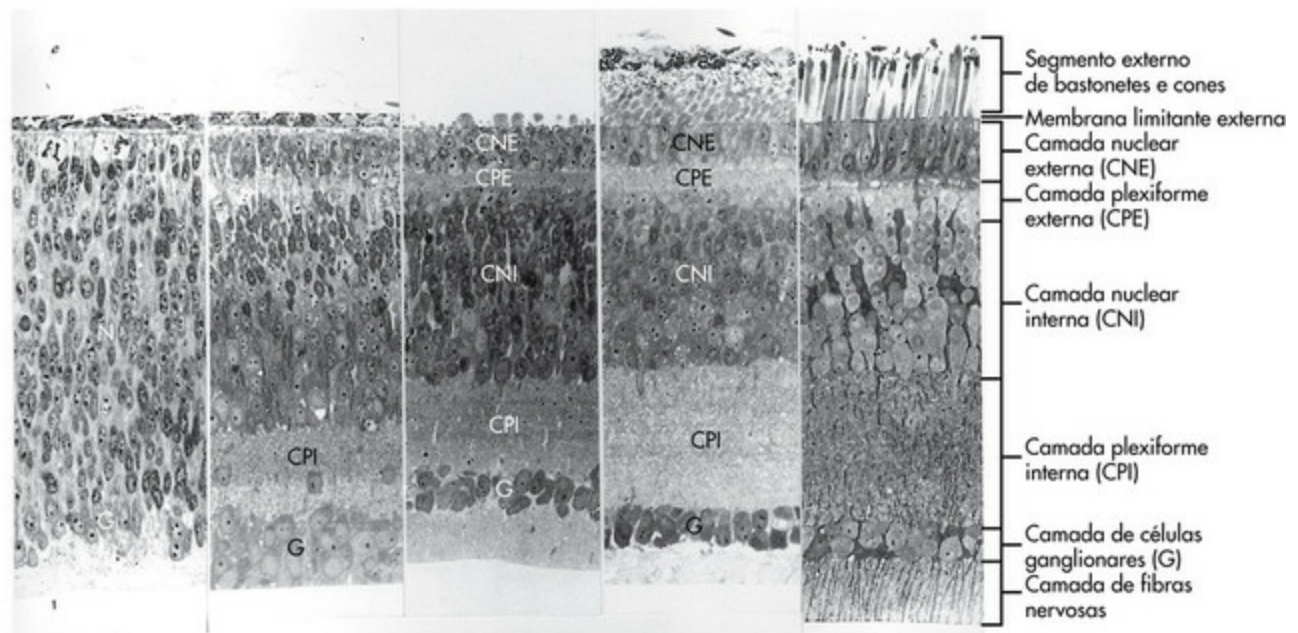


FIG. 13.14 Desenvolvimento progressivo das camadas da retina no embrião de galinha. Na *extrema esquerda* a camada de células ganglionares começa a tomar forma a partir da ampla camada de neuroblastos (N). Com o tempo, camadas adicionais tomam forma até que todas as camadas da retina estejam representadas (*extrema direita*). (De Sheffield JB, Fischman DA: *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 104:405-418, 1970.)

O gradiente horizontal de diferenciação da retina neural é baseado na propagação externa do primeiro gradiente vertical do centro para a periferia da retina. A retina não pode crescer a partir do seu interior. Durante a fase de crescimento do olho humano (ou ao longo da vida no caso do crescimento contínuo de animais como, por exemplo, o peixe), células precursoras da retina imaturas quanto ao desenvolvimento ao longo da margem da retina sofrem mitose em forma de anel concêntrico que se expande indefinidamente na periferia da retina. Logo no interior do anel de mitose, a diferenciação celular ocorre de uma forma que corresponde grosseiramente ao que ocorre no gradiente vertical.

Experimentos de linhagens celulares envolvendo o uso de retrovírus ou outros traçadores (p. ex., *horseradish* peroxidase) introduzidos em precursores neuronais na retina em desenvolvimento inicial revelaram duas características celulares significantes da diferenciação da retina. Primeiro, a progênie de uma única célula marcada está distribuída em um padrão radial notavelmente em linha reta acompanhando o eixo vertical de diferenciação da retina. Parece haver uma pequena mistura lateral entre as colunas de células da retina (**Fig. 13.15**). A segunda característica celular da diferenciação da retina é que uma única célula precursora marcada pode originar mais de um tipo de célula diferenciada da retina.

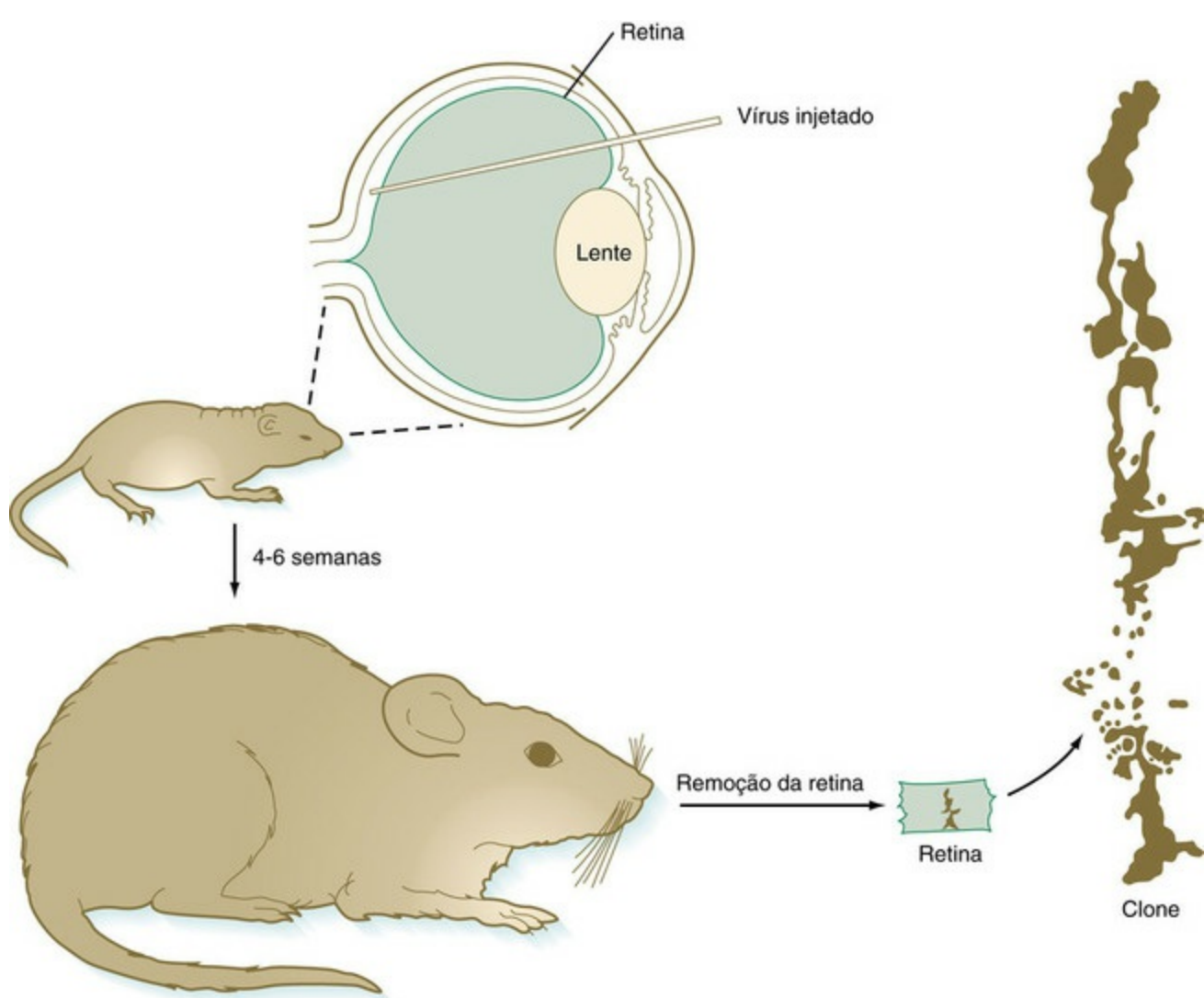


FIG. 13.15 Experimentos ilustrando as origens e linhagens das células da retina de rato. *Acima*, Injeção de um vetor retroviral que inclui o gene β -galactosidase no espaço entre as camadas neural e pigmentada da retina. Cerca de quatro a seis semanas depois, as retinas são removidas, fixadas e reagidas histoquimicamente para a atividade da β -galactosidase. O esquema à *direita* ilustra um clone de células verticais derivadas de uma célula precursora infectada por vírus. Diversos tipos celulares (bastonetes, células bipolares e uma célula da glia Müller) constituíram esse clone. (Adaptado de Turner DL, Cepko CL: Nature 328:131-136, 1987.)

Um estágio mais tardio na diferenciação da retina é o crescimento de axônios a partir das células ganglionares ao longo da camada mais interna da retina em direção ao pedículo óptico. As células próximas ao ponto de saída expressam **netrina-1**, a qual atua como um quimioatrativo para os processos nervosos em crescimento. Quando os axônios alcançam o pedículo óptico, eles crescem em direção ao seu interior, seguindo pistas fornecidas pelas células que expressam Pax-2. Conforme os axônios atingem a área do quiasma óptico, eles sofrem segregação de forma que os axônios provenientes da metade temporal da retina permanecem do mesmo lado e os axônios da retina nasal entrecruzam através do quiasma óptico para o outro lado. A escolha das vias envolve uma sinalização local precisa, com a netrina-1 servindo novamente como um quimioatrativo do cone de crescimento e o shh desempenhando um novo papel como um sinal de repulsão para o crescimento axonal. Durante esta fase de crescimento axonal da retina, o mapa preciso da retina é mantido na organização do nervo óptico e ele é finalmente passado para os centros da visão do encéfalo.

Íris e Corpo Ciliar

Mediado por uma influência ainda pobremente definida pela lente, a diferenciação da **lente** e do **corpo ciliado** ocorre nos lábios do cálice óptico, onde as camadas da retina neural e pigmentada se encontram. Ao invés de serem sensoriais quanto à função, estas estruturas estão envolvidas na modulação da quantidade e característica da luz que, em última análise, incide sobre a retina. Adicionalmente, o corpo ciliar é a fonte do humor aquoso que preenche a câmara anterior do olho. A íris envolve parcialmente a porção externa da lente e, através da contração e relaxamento, ela controla a quantidade de luz que passa através da lente. A íris contém uma camada epitelial mais interna não pigmentada e uma camada mais externa pigmentada, que são contínuas com as camadas neural e pigmentada da retina ([Fig. 13.16](#)). O **estroma da íris**, que é superficial à camada pigmentada externa da íris, possui origem na crista neural e migra secundariamente em direção à íris. No interior do estroma da íris está o primórdio do **esfíncter da pupila** e os músculos **dilatadores da pupila**. Estes músculos são excepcionais porque possuem uma origem neuroectodérmica; eles surgem da camada epitelial anterior da íris através da transdiferenciação das células pigmentadas em células musculares não estriadas.

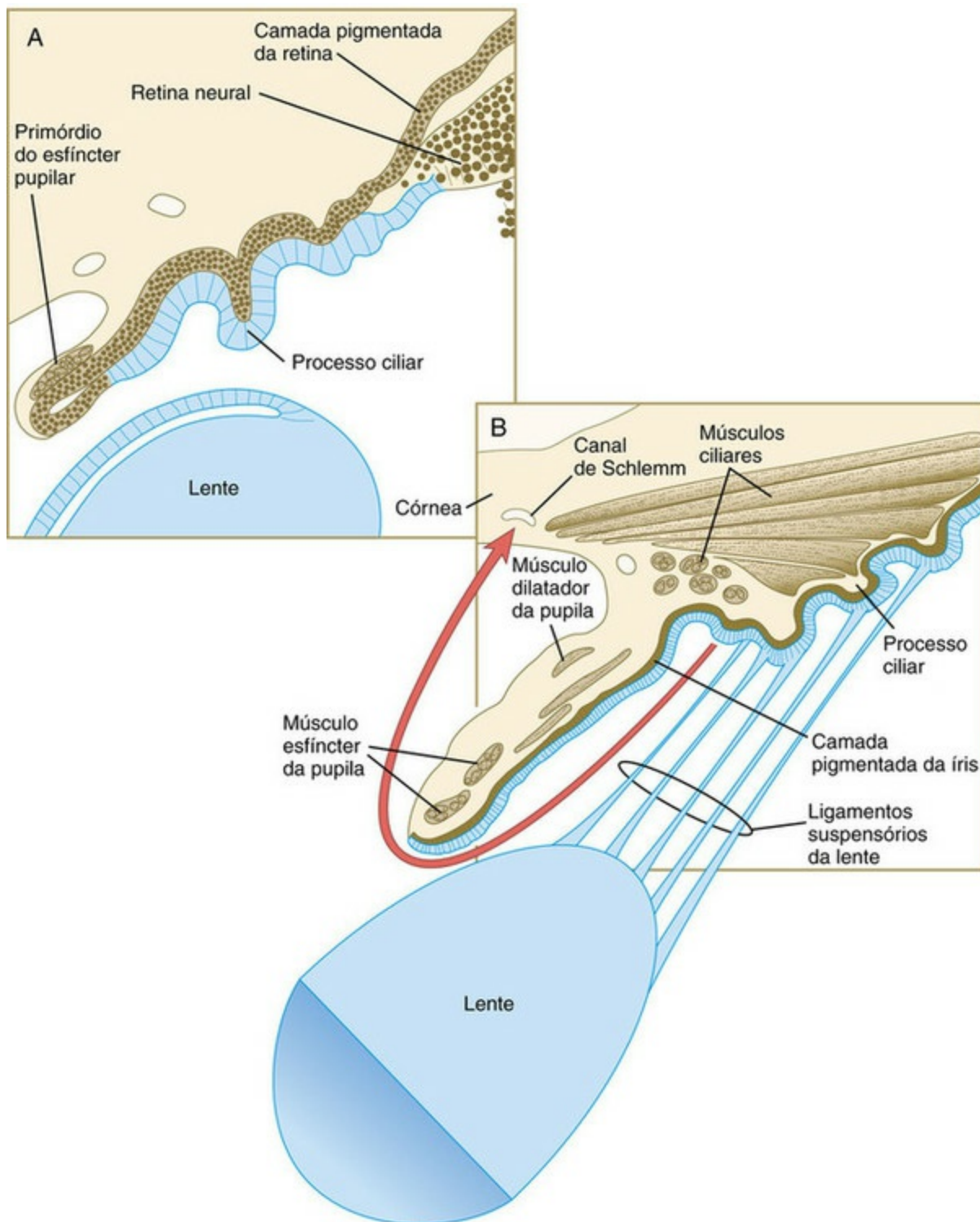


FIG. 13.16 Estágios iniciais (A) e tardios (B) no desenvolvimento da íris e corpo ciliar. A seta vermelha em B mostra a via de circulação do humor aquoso de sua origem posterior à íris para a sua remoção através do canal de Schlemm.

A cor dos olhos resulta dos níveis e da distribuição da pigmentação da íris. A cor azulada da íris na maioria dos recém-nascidos é causada pela pigmentação intrínseca da camada pigmentada externa da íris. Células pigmentadas também aparecem no estroma da íris na frente do epitélio pigmentado. Quanto maior a densidade de células pigmentadas nesta área, mais acastanhada será a cor dos olhos. A cor definitiva dos olhos se desenvolve gradativamente ao longo dos primeiros seis a 10 meses de vida.

Entre a íris e a retina neural está o corpo ciliar, uma estrutura contendo músculo que está conectada à lente por conjuntos radiais de fibras denominadas **ligamento suspensor**

da lente. Pela contração da musculatura ciliar atuando sobre o ligamento suspensor, o corpo ciliar modula o formato da lente ao focar os raios luminosos sobre a retina. Os fatores que levam à formação do corpo ciliar são desconhecidos, mas essa formação parece ser induzida pela lente (atuando através dos FGFs) e pelo mesênquima da crista neural circundante (atuando através dos BMPs).

O corpo ciliar do olho secreta humor aquoso para o interior da câmara posterior do olho. O fluido passa na frente das lentes através da pupila para a câmara anterior, onde ele mantém uma pressão para fora sobre a córnea. Ele é então reabsorvido através de uma rede trabecular e para o **canal de Schlemm** no ângulo do olho (**Fig. 13.16**). Esta área de saída de fluxo surge da organização das células da crista neural em uma rede trabecular de lamelas cobertas por células achatadas semelhantes ao endotélio, as quais se continuam com um seio venoso aumentado, designado canal de Schlemm. O desenvolvimento desta rede em humanos não está completo até o momento do nascimento.

Corpo Vítreo e Sistema Arterial Hialoide

Durante o desenvolvimento inicial da retina, um mesênquima frouxo invade a cavidade do cálice óptico e forma uma rede fibrilar frouxa juntamente com uma substância gelatinosa que preenche os espaços entre a retina neural e a lente. Este material é denominado **corpo vítreo**.

Durante grande parte do desenvolvimento embrionário, o corpo vítreo é suprido pela artéria hialoide e seus ramos (**Fig. 13.17**). A artéria hialoide entra no globo ocular através da fissura corioide do pedículo óptico (**Fig. 13.6**), passa através da retina e do corpo vítreo e termina em ramos na parede posterior da lente. Conforme o desenvolvimento da vascularização da retina progride, as porções da artéria hialoide (e seus ramos irrigando as lentes) no corpo vítreo regridem através da apoptose de suas células endoteliais, deixando, assim, um **canal hialoide**. A porção mais proximal do sistema arterial hialoide persiste como a **artéria central da retina** e seus ramos.

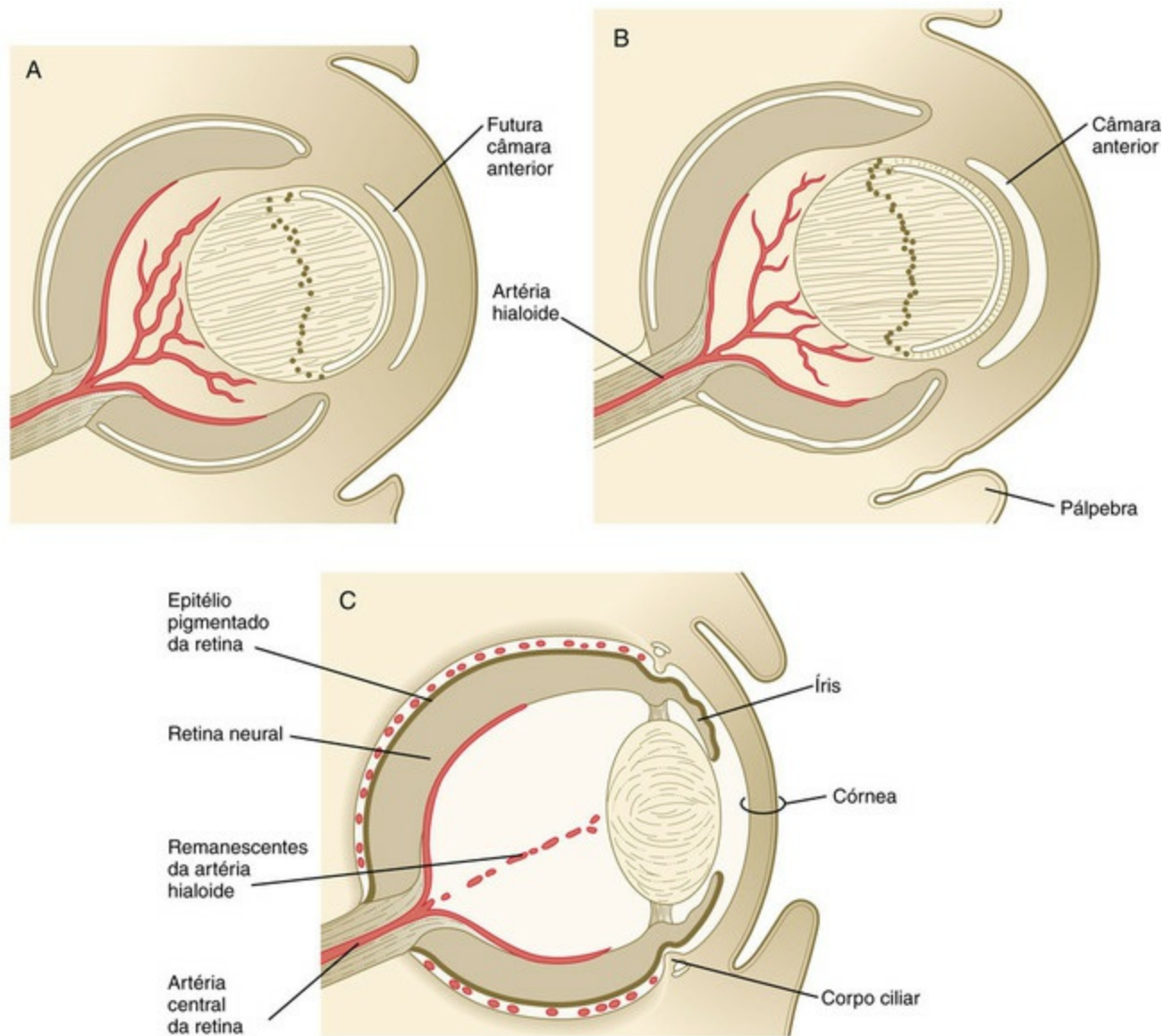


FIG. 13.17 A a C, Estágios no desenvolvimento e na regressão da artéria hialoide no olho embrionário.

Corioide e Esclera

Externamente ao cálice óptico está uma camada de células mesenquimais, largamente de origem na crista neural. Reagindo à influência de sinais indutores oriundos do epitélio pigmentado da retina, estas células se diferenciam em estruturas que fornecem suporte vascular e mecânico ao olho. As células mais internas desta camada se diferenciam em uma túnica altamente vascularizada denominada **corioide** (Fig. 13.17C), e as células mais externas formam uma cobertura colagenosa densa e branca conhecida como **esclera**. A esclera opaca, que serve como um revestimento resistente ao redor dos olhos, é contínua com a córnea. Os músculos extraoculares, que são derivados do mesoderme craniano e permitem os movimentos gerais do globo ocular, se aderem à esclera.

Pálpebras e Glândulas Lacrimais

As pálpebras se tornam primeiramente aparentes durante a sétima semana na forma de

pregas cutâneas sobre a córnea (**Fig. 13.18A**; **Fig. 13.7**). Quando a sua formação se inicia, as pálpebras rapidamente crescem sobre o olho até que elas se encontrem e se fundam uma a outra pelo final da nona semana (**Fig. 13.18B**; **Fig. 18.4**). Muitos fatores de crescimento estão envolvidos na migração das células epidérmicas ao longo da córnea. Mutações destes fatores resultam na ausência da fusão das pálpebras no embrião e prejuízo na cicatrização epidérmica pós-natal. A fusão temporária envolve apenas a camada epitelial das pálpebras, resultando, assim, em uma lâmina epitelial persistente entre elas. Antes da reabertura das pálpebras, os cílios e as glândulas menores localizadas nas margens das pálpebras começam a se diferenciar a partir da lâmina epitelial comum. Apesar de os sinais da perda da união epitelial entre as pálpebras poderem ser vistos no sexto mês, a abertura das pálpebras mediada por BMP normalmente não acontece até o sétimo mês de gestação.

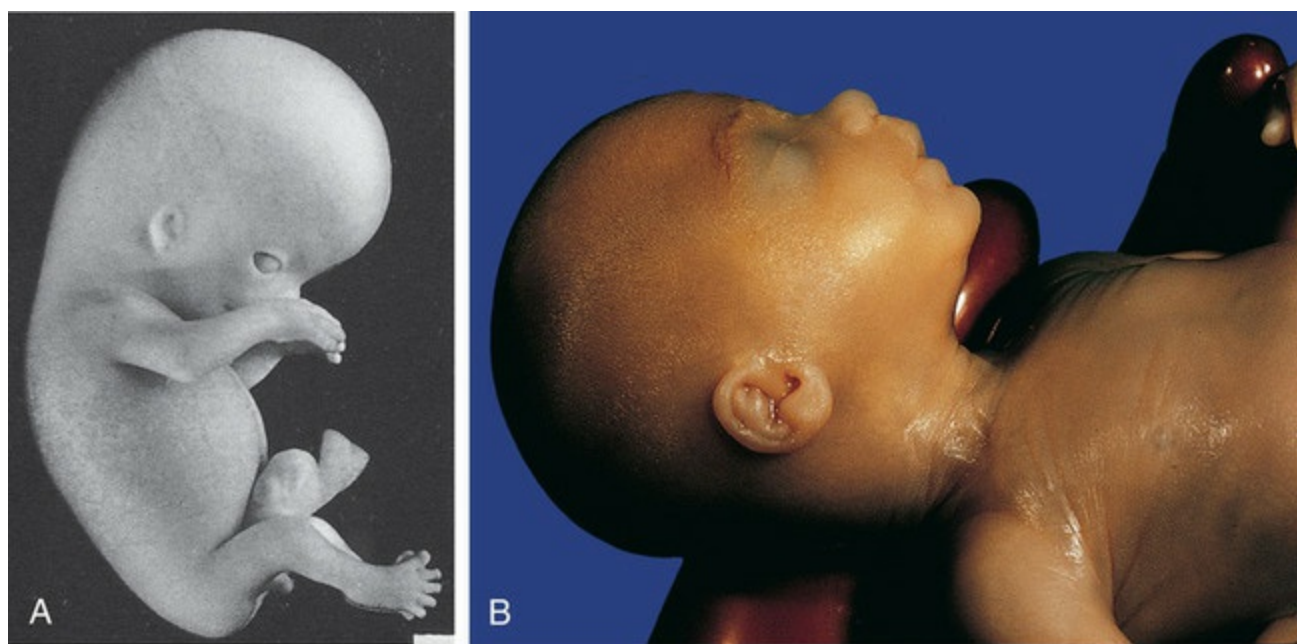


FIG. 13.18 **A**, Cabeça de um embrião humano com aproximadamente 47 dias de idade. As pálpebras superior e inferior começaram a se formar. A orelha externa ainda está localizada inferiormente e está incompleta. **B**, Embrião humano com cinco meses e meio de idade (comprimento cranionádega de 200 mm). As pálpebras superior e inferior estão fusionadas e a orelha externa está melhor formada. Note o queixo recuado. (**A**, De Streeter G: Carnegie contributions to embryology, No. 230, 165-196, 1951; **B**, EH 1196 de the Patten Embryological Collection at the University of Michigan; cortesia de A. Burdi, Ann Arbor, Mich.)

O espaço entre a região anterior do globo ocular e as pálpebras é conhecido como **saco conjuntival**. Muitos brotos epiteliais crescem na superfície lateral do ectoderme pelo momento no qual as pálpebras se fusionam. Estes brotos se diferenciam em glândulas lacrimais, as quais produzem secreções aquosas que banham a superfície externa da córnea quando madura. Esta secreção, em última análise, passa para as câmaras nasais através do **duto nasolacrimal** (**Capítulo 14**). As glândulas lacrimais não estão completamente maduras ao nascimento, sendo assim, os recém-nascidos tipicamente não produzem lágrimas ao chorar. As glândulas começam a funcionar na lacrimação por volta das seis semanas.

Apesar dos diversos tipos de malformações dos olhos e do sistema visual, a incidência da maior parte dos casos individuais de defeitos não é comum. Mutações em quase todos os genes mencionados neste capítulo resultam em uma malformação reconhecível do olho. Entre elas, anoftalmia, microftalmia, catarata congênita e colobomas são os fenótipos mais comuns. Exemplos de algumas entre as muitas malformações oculares são apresentados na [Correlação Clínica 13.1](#).

Correlação clínica 13.1 Malformações Congênicas do Olho

Anoftalmia e Microftalmia

A **anoftalmia**, a ausência de um olho resultante de uma mutação do *RAX*, é muito rara e pode ser normalmente atribuída à ausência de formação da vesícula óptica. Uma vez que essa estrutura atua como o sinal indutor da maior parte do desenvolvimento subsequente do olho, muitas interações indutoras locais envolvidas na formação da estrutura do olho falham em ocorrer. A **microftalmia**, que pode variar de um olho que é levemente menor que o normal até a um olho que é quase vestigial, pode estar associada a um grande número de defeitos genéticos (p. ex., aniridia) ou várias outras causas, incluindo infecções intrauterinas ([Fig. 13.19A](#)). A microftalmia é um componente comum da síndrome da rubéola.

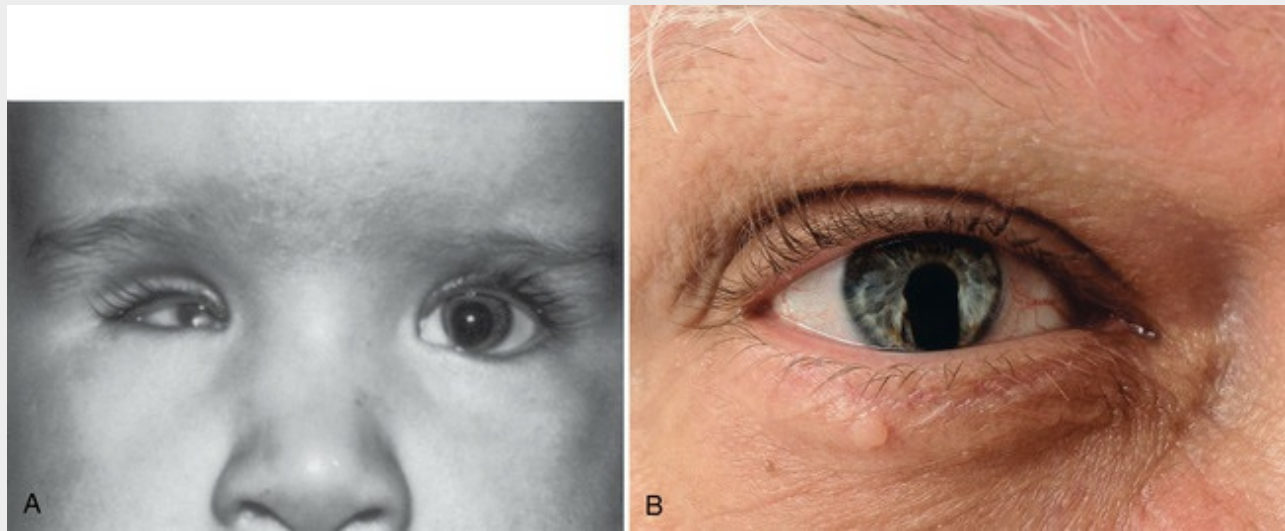


FIG. 13.19 **A**, Microftalmia do olho direito. **B**, Coloboma congênito da íris. A fissura está na região de fechamento da fissura corioide. (A, De Smith B: Ophthalmic plastic and reconstructive surgery, vol 2, St Louis, 1987, Mosby.)

Coloboma da Íris

O não fechamento da fissura corioide da íris durante a sexta ou sétima semanas resulta na persistência de um defeito denominado **coloboma da íris** ([Fig. 13.19B](#)). A localização do coloboma da íris (tipicamente na posição cinco horas no olho direito e sete horas no olho esquerdo) marca a posição da fissura corioide embrionária. Devido ao espaço pupilar aumentado resultante da fissura do coloboma, os indivíduos com esta doença

são, às vezes, sensíveis à luz clara devido à sua incapacidade de contrair a pupila de forma apropriada.

Catarata Congênita

A catarata é uma doença caracterizada pela opacidade das lentes do olho. Não tanto uma malformação estrutural mas uma displasia, a catarata congênita adquiriu importância, primeiro, como um componente da tríade de defeitos resultantes da exposição do embrião ao vírus da rubéola.

Ciclopia

A ciclopia (*bold*) ou sinoftalmia (*bold*) representa diferentes graus de ou falta de divisão de um único campo visual em dois campos visuais bilaterais separados. Geralmente, devido à sinalização deficiente do shh na linha mediana do encéfalo, a ciclopia é uma malformação secundária à formação da linha mediana do encéfalo e da face. A ciclopia (**Fig. 8.18**) é frequentemente acompanhada pela presença de uma proboscide carnuda dorsal ao olho.

Orelha

A orelha é uma estrutura complexa, consistindo em três subdivisões principais: orelha externa, orelha média e orelha interna. A **orelha externa** consiste no **pavilhão auditivo** (aurícula), o **meato acústico externo** (canal externo da orelha) e as camadas externas da **membrana timpânica** (tímpano), e ela funciona principalmente como um aparato de coleta de som. A orelha média atua como um aparelho de transmissão. Esta função se dá pela cadeia de três ossículos da orelha média que conectam a face interna da membrana timpânica à janela oval da orelha interna. Entre os outros componentes da orelha média estão a cavidade da orelha média (**cavidade timpânica**) e a **tuba auditiva**, a musculatura da orelha média e a camada interna da membrana timpânica. A orelha interna contém o aparelho sensorial primário que está envolvido com a audição e o equilíbrio. Estas funções são desempenhadas pela **cóclea** e pelo **labirinto vestibular**.

Do ponto de vista embriológico, a orelha possui origem dupla. A orelha interna se origina de um placódio ectodérmico espesso ao nível do rombencéfalo. As estruturas das orelhas média e externa são derivadas do primeiro e segundo arcos faríngeos e das primeiras fenda e bolsa faríngeas.

Desenvolvimento da Orelha Interna

O desenvolvimento da orelha inicia com a indução preliminar do ectoderme de superfície, primeiro pelo notocorda (cordomesoderme) e então pelo mesoderme paraxial (**Fig. 13.20**). Estas induções preparam o ectoderme para uma terceira indução, na qual os sinais do **FGF-3** do rombencéfalo induzem o ectoderme de superfície adjacente a expressar **Pax-2**. Então, a sinalização do **Wnt** maior do que um certo limiar estimula células positivas para Pax-2 a formar tanto os placódios auditivos quanto epibranquiais (**Fig. 13.21**). As células expostas a uma concentração sublimiar de Wnt estão destinadas a se tornar células epidérmicas. Mais adiante, na quarta semana, possivelmente sob a influência do **FGF-3** secretado pelo rombencéfalo adjacente, o placódio auditivo se invagina e então se separa do ectoderme de superfície para formar a **vesícula auditiva** ou **otocisto** (**Fig. 13.21C**). Mesmo em seus estágios mais iniciais, o desenvolvimento dos componentes principais da orelha interna está sob controle genético separado: Pax-2 e Sox-3 para a porção auditiva (cóclea) e Nkx-5 para a porção vestibular (canais semicirculares).

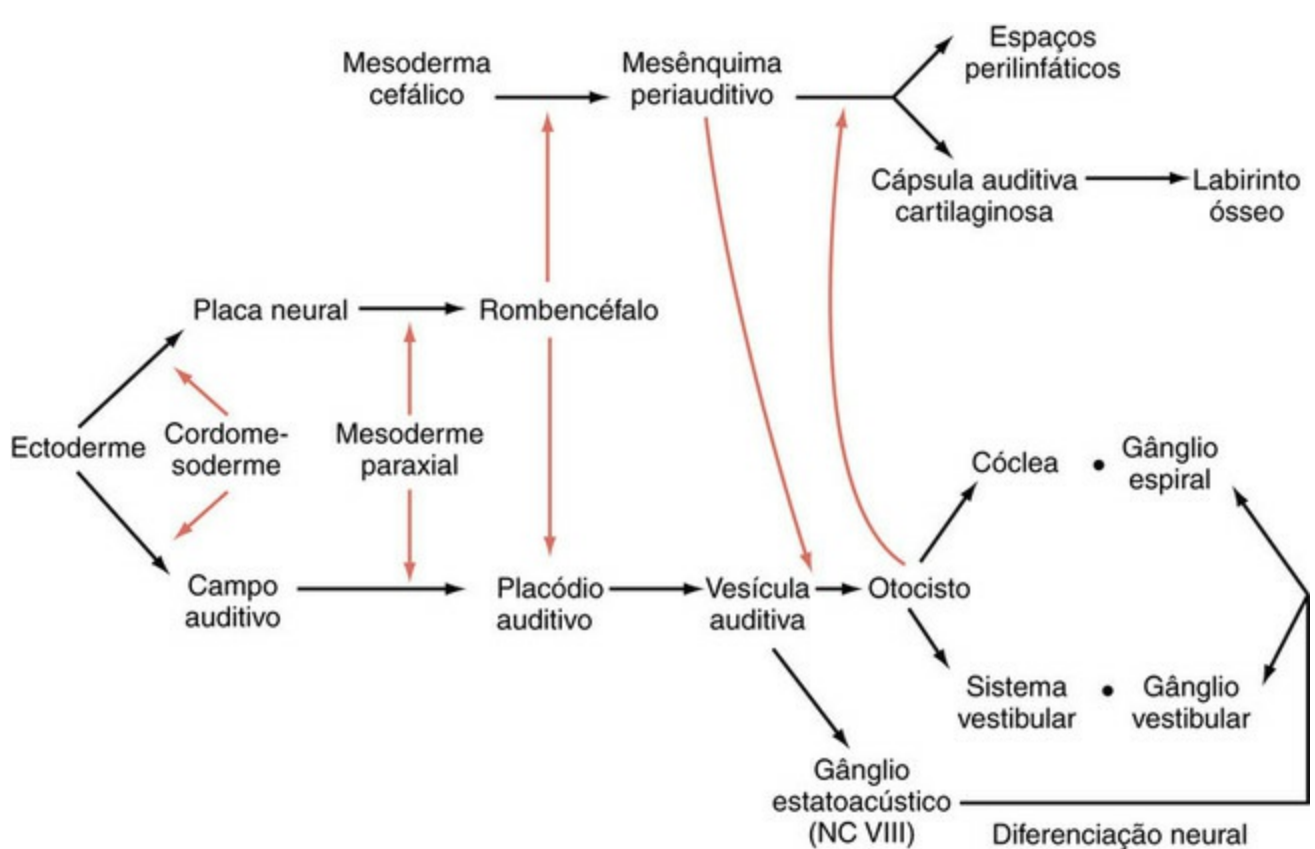


FIG. 13.20 Fluxograma dos principais eventos indutores e transformações teciduais na orelha em desenvolvimento.

As setas coloridas se referem aos eventos indutores. (Baseado em McPhee JR, van de Water TR. Em Jahn AF, Santos-Sacchi J, eds: Physiology of the ear, New York, 1988, Raven, pp 221-242.)

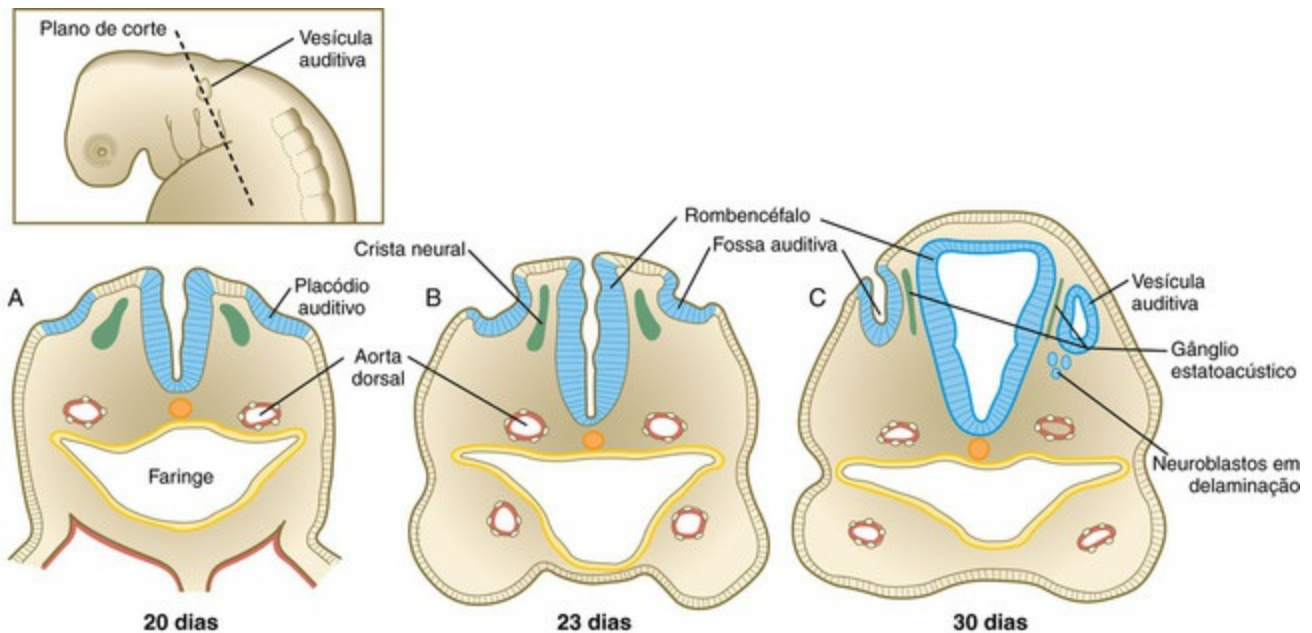


FIG. 13.21 A a C, Formação das vesículas auditivas a partir do espessamento dos placódios auditivos.

Quando a vesícula auditiva está formada, os próximos passos em seu desenvolvimento é a padronização molecular e subdivisão da vesícula auditiva em sensorial (futuras células ciliadas) e componentes neurais da orelha interna. Semelhante aos membros e

olhos em desenvolvimento, três eixos cartesianos (anteroposterior, dorsoventral e mediolateral) se tornam especificados precocemente no desenvolvimento da vesícula auditiva. A ventralização é especificada pelo **shh** de origem ventral e a dorsalização é especificada pelo **Wnt** oriundo do tubo neural dorsal.

A vesícula auditiva logo começa a se alongar, formando assim uma região vestibular dorsal e uma região coclear ventral (**Fig. 13.22A**). O gene *box* pareado, *Pax-2*, está fortemente envolvido no desenvolvimento inicial da vesícula auditiva. A expressão do *Pax-2* na vesícula auditiva ventral é importante para o desenvolvimento contínuo do duto endolinfático e do labirinto coclear, enquanto a expressão dorsal de *Dlx-5* e *Gbx-2* é importante para o desenvolvimento do labirinto vestibular. Bem precocemente, os **duetos endolinfáticos** surgem como uma projeção curta em forma de dedo a partir da superfície dorsomedial da vesícula auditiva (**Fig. 13.22B**). O FGF-3, secretado pelos rombômeros cinco e seis, é necessário para o desenvolvimento normal do duto endolinfático. Por volta da quinta semana, o surgimento de duas cristas na porção vestibular da vesícula auditiva prenuncia a formação de dois **canais semicirculares** (**Fig. 13.22C**).

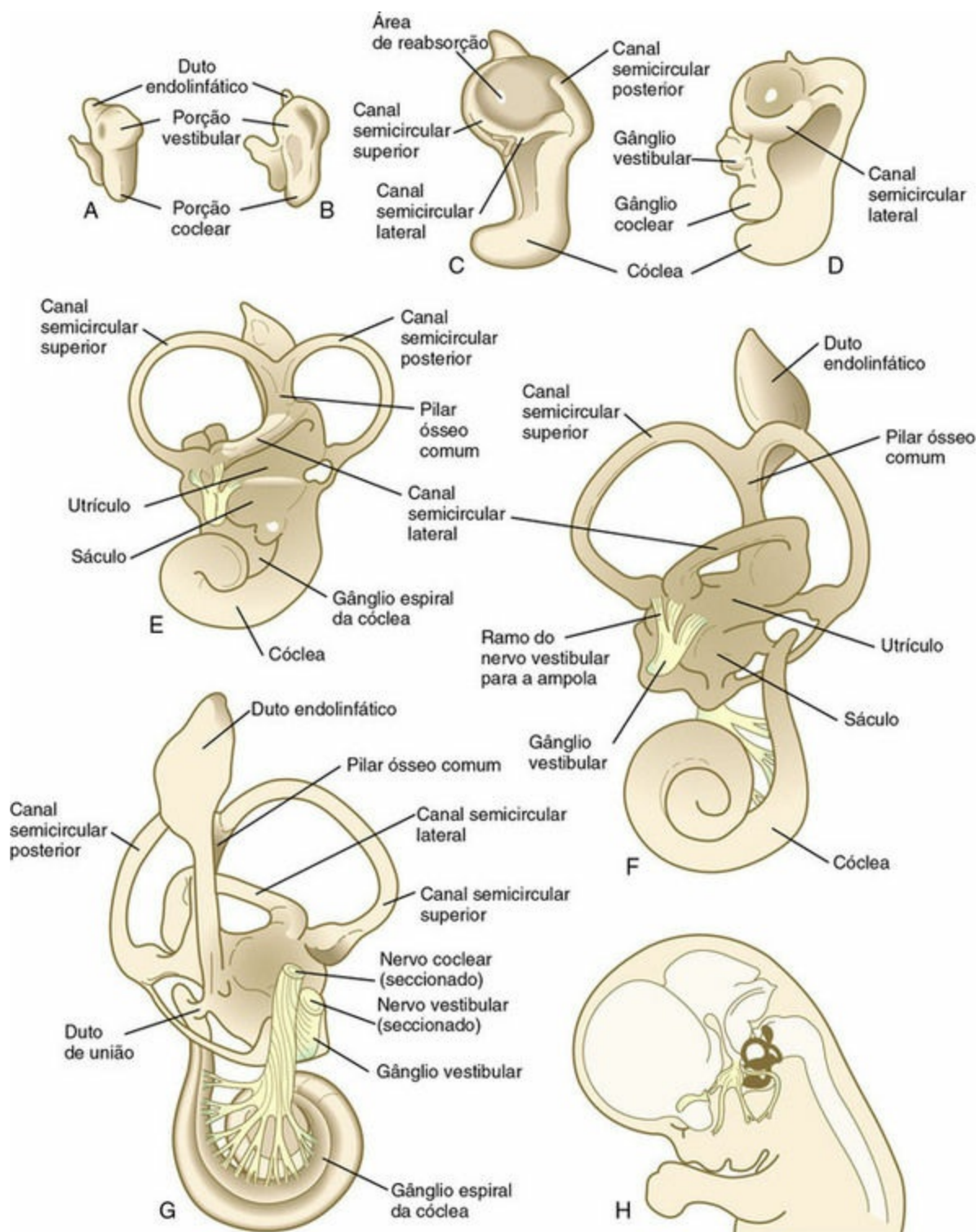


FIG. 13.22 Desenvolvimento da orelha interna humana.

A, Aos 28 dias. **B**, Aos 33 dias. **C**, Aos 38 dias. **D**, Aos 41 dias. **E**, Aos 50 dias. **F**, Aos 56 dias, visão lateral. **G**, Aos 56 dias, visão medial. **H**, Esquema de referência central aos 56 dias. (De Carlson B: Patten's foundations of embryology, ed 6, New York, 1996, McGraw-Hill.)

Conforme as cristas se expandem lateralmente, suas paredes epiteliais opostas se aproximam uma da outra para formar uma **placa de fusão**. A morte celular programada na área central da fusão epitelial ou a migração celular epitelial para fora desta área converte as estruturas semelhantes a um aro em canais pela configuração de uma zona de reabsorção (**Fig. 13.22C**). Os precursores epiteliais dos canais semicirculares expressam o gene do fator de transcrição *homeobox Nkx-5-1*, o qual é importante no desenvolvimento da porção vestibular dorsal da orelha interna. Outros fatores de transcrição desempenham um papel na formação de cada canal semicircular individual.

Na ausência de ***Otx-1***, o canal semicircular lateral falha em se formar e o fator de transcrição *homeobox* ***Dlx-5*** deve ser expresso para que os canais anterior e posterior se desenvolvam. A porção coclear da vesícula auditiva começa a alongar em espiral; ele alcança uma rotação completa com oito semanas e duas rotações em 10 semanas (**Fig. 13.22C-F**). A última meia volta da espiral da cóclea (um total de duas voltas e meia) não está completada até a 25ª semana.

A orelha interna (labirinto membranoso) está encerrada em uma cápsula de tecido ósseo que inicia como uma condensação de mesênquima ao redor da vesícula auditiva em desenvolvimento pela sexta semana de gestação. O processo de revestimento da vesícula auditiva inicia com a indução do mesênquima circundante pelo epitélio da vesícula (**Fig. 13.20**). Esta indução, envolvendo o BMP-4, estimula as células do mesênquima, principalmente de origem mesodérmica, a formar uma matriz cartilaginosa (começando por volta de oito semanas). A cartilagem capsular serve como um molde para a formação mais adiante do verdadeiro labirinto ósseo. A conversão do labirinto cartilaginoso para o labirinto ósseo ocorre entre a 16ª e a 23ª semanas de gestação.

Os neurônios sensitivos que compõem o oitavo nervo craniano (especificamente o **estatoacústico**) surgem de células que migram para fora da porção da parede medial da vesícula auditiva (**Fig. 13.21**). De que forma os axônios originados do gânglio estatoacústico traçam o seu caminho até locais precisos no interior da orelha interna não é bem compreendido, mas sabe-se que a condução pelas células da crista neural e o tunelamento por interações Slit-Robo têm um papel importante no direcionamento dos cones de crescimento ao seu alvo correto. A porção coclear (**gânglio espiral**) do nervo craniano VIII se espalha em íntima associação com as células sensoriais (coletivamente conhecidas como **órgão de Corti**) que se desenvolvem no interior da cóclea. As células da crista neural invadem o gânglio estatoacústico em desenvolvimento e finalmente formam as células satélites e células de suporte em seu interior.

As células sensoriais do órgão de Corti também são derivadas do epitélio da vesícula auditiva. Elas sofrem um padrão muito complexo de diferenciação (**Fig. 13.23**). A geração de precursores neuroblásticos sensoriais na orelha interna parece utilizar a **via Notch** para controlar a proporção de células epiteliais que se diferenciam em neuroblastos contra células de suporte de forma similar ao descrito para a diferenciação das células ganglionares no início do desenvolvimento da retina (**p. 280**). Como em outros sistemas sensoriais, controles de desenvolvimento altamente regulados garantem o pareamento preciso entre as células sensitivas destinadas a receber ondas sonoras de diferentes frequências ou informação gravitacional e os neurônios que transmitem os sinais para o encéfalo. A formação de uma série graduada de células ciliadas que respondem a diferentes frequências sonoras está em grande parte baseada sob a execução de uma via de **polaridade celular planar** (**p. 87**).

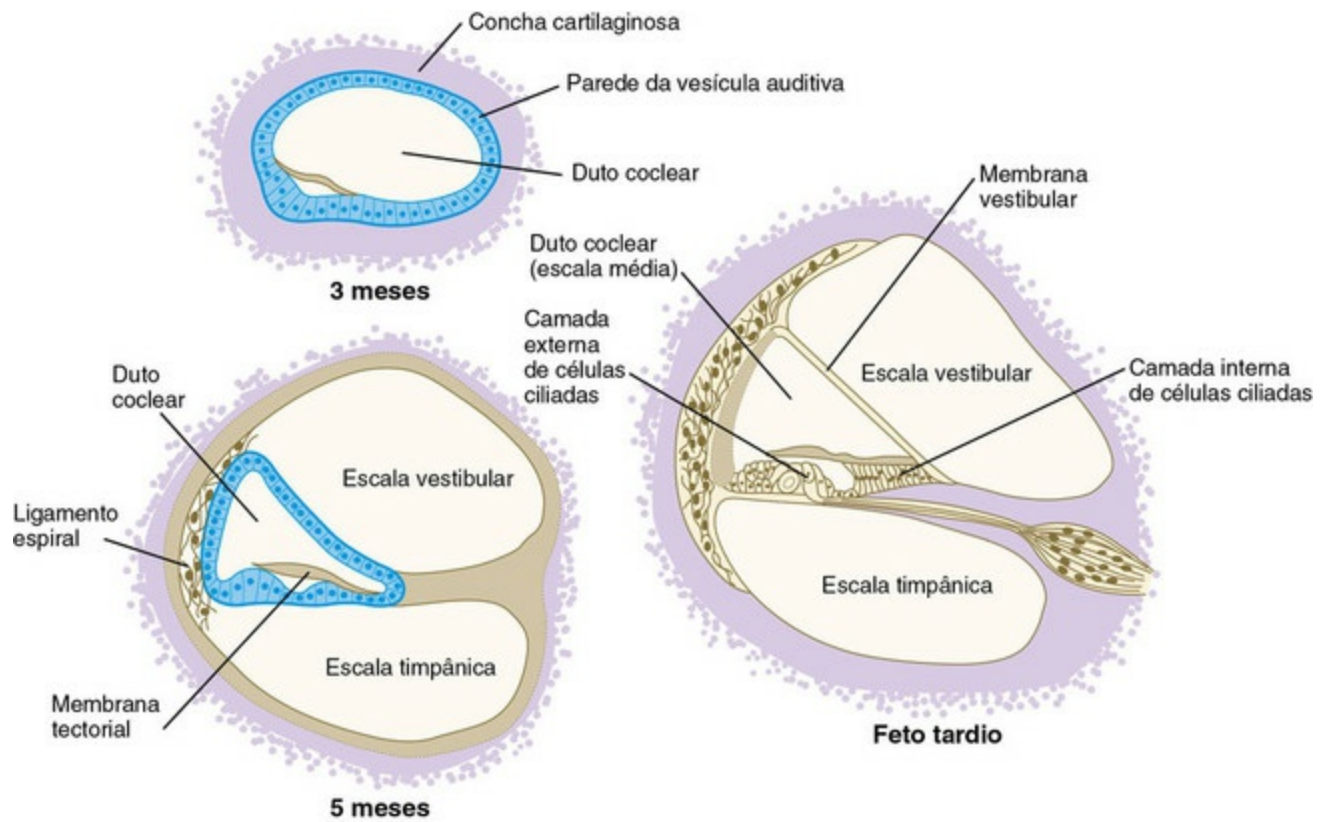


FIG. 13.23 Corte transversal através do órgão de Corti em desenvolvimento.

Desenvolvimento da Orelha Média

A formação da orelha média está intimamente associada às alterações no desenvolvimento do primeiro e segundo arcos faríngeos ([Capítulo 14](#)). A **cavidade da orelha média** e a **tuba auditiva** surgem de uma expansão da primeira bolsa faríngea denominada **sulco tubotimpânico** ([Fig. 13.24](#)). Tal origem garante que toda a cavidade da orelha média e a tuba auditiva estejam alinhadas com um epitélio derivado endodermicamente.

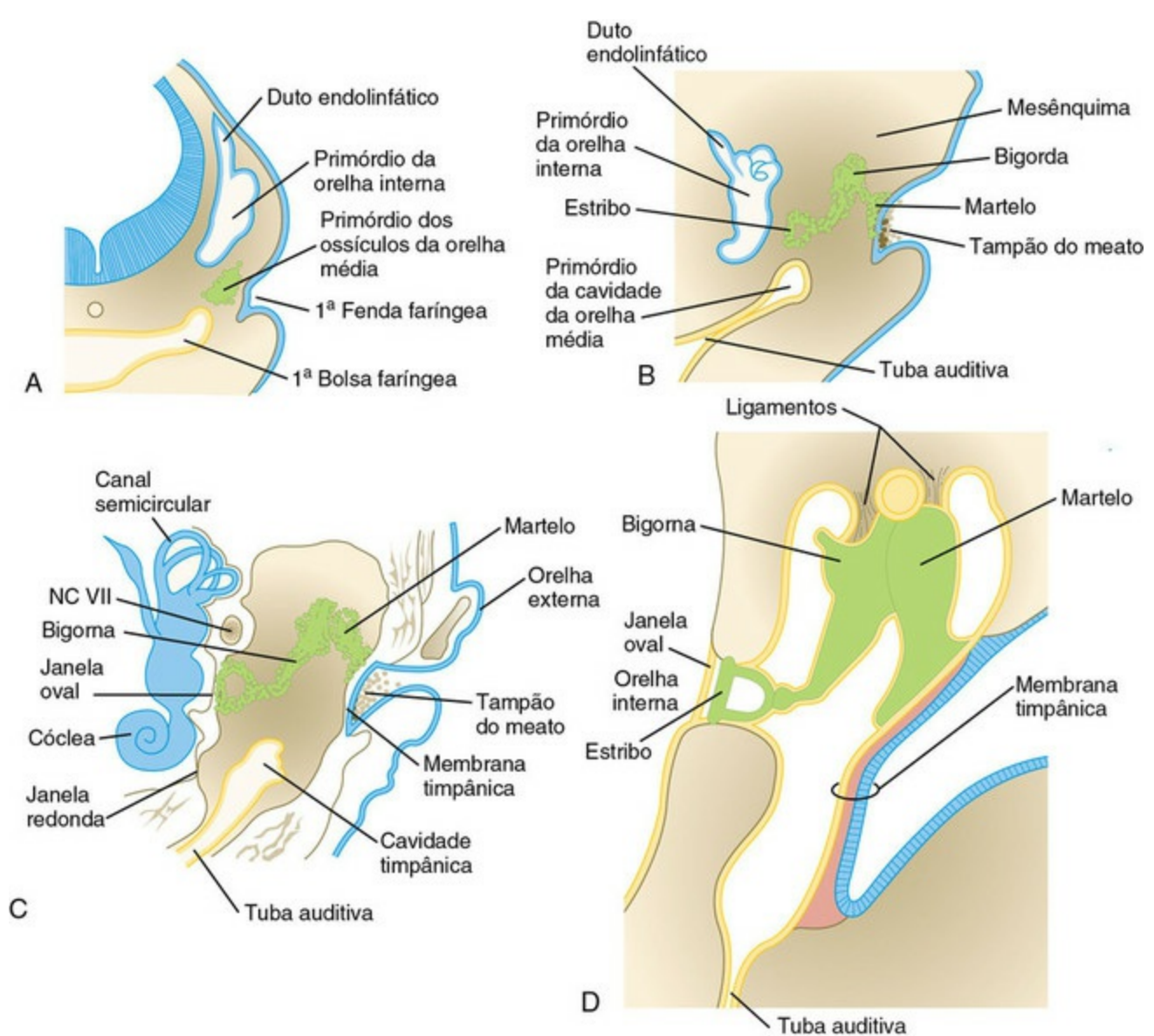


FIG. 13.24 A a D, Estágios no desenvolvimento da orelha média.

Pelo final do segundo mês de gestação, o fundo cego do sulco tubotimpânico (1ª bolsa faríngea) se aproxima da porção mais interna da primeira fenda faríngea. No entanto, estas duas estruturas ainda estão separadas por uma massa de mesênquima. Mais adiante, o epitélio endodérmico do sulco tubotimpânico se torna mais intimamente aposto ao ectoderme que reveste a primeira fenda faríngea, mas eles estão sempre separados por uma camada delgada de mesoderme. Este complexo, contendo tecido de todas as três camadas germinativas, se torna a **membrana timpânica** (tímpano). Durante a vida fetal, um osso proeminente em forma de anel derivado da crista neural, denominado **anel timpânico**, sustenta a membrana timpânica. Experimentos mostraram que o anel timpânico está ativamente envolvido na morfogênese da membrana timpânica. Mais tarde, o anel timpânico é absorvido pelo osso temporal.

Logo dorsal a porção terminal do sulco tubotimpânico, uma condensação conspícua de mesênquima de origem na crista neural surge na sexta semana e gradualmente assume a forma dos ossículos da orelha média. Estes ossículos, que se posicionam sobre um suporte de tecido conjuntivo embrionário muito frouxo, se estendem da camada mais interna da membrana timpânica até a janela oval da orelha interna. Apesar da cavidade da orelha média estar rodeada pelo osso temporal em desenvolvimento, a futura

cavidade da orelha média permanece preenchida com mesênquima frouxo até o final da gestação. Durante o oitavo e nono meses, a morte celular programada e outros processos reabsortivos gradualmente limpam a cavidade da orelha média e deixam os ossículos da audição suspensos em seu interior. Mesmo no momento do nascimento, remanescentes do tecido conjuntivo da orelha média podem amortecer o livre movimento dos ossículos da audição. O livre movimento dos ossículos da audição é adquirido dentro de dois meses após o nascimento. Coincidente à remoção do tecido conjuntivo da cavidade da orelha média está a expansão do epitélio endodérmico do sulco tubotimpânico, que finalmente reveste toda a cavidade da orelha média.

Os ossículos auditivos da orelha média possuem origem dupla. De acordo com evidências da anatomia comparada, o **martelo** e a **bigorna** surgem do mesênquima derivado da crista neural do primeiro arco faríngeo, enquanto o **estribo** origina do mesênquima do segundo arco (Fig. 13.25).

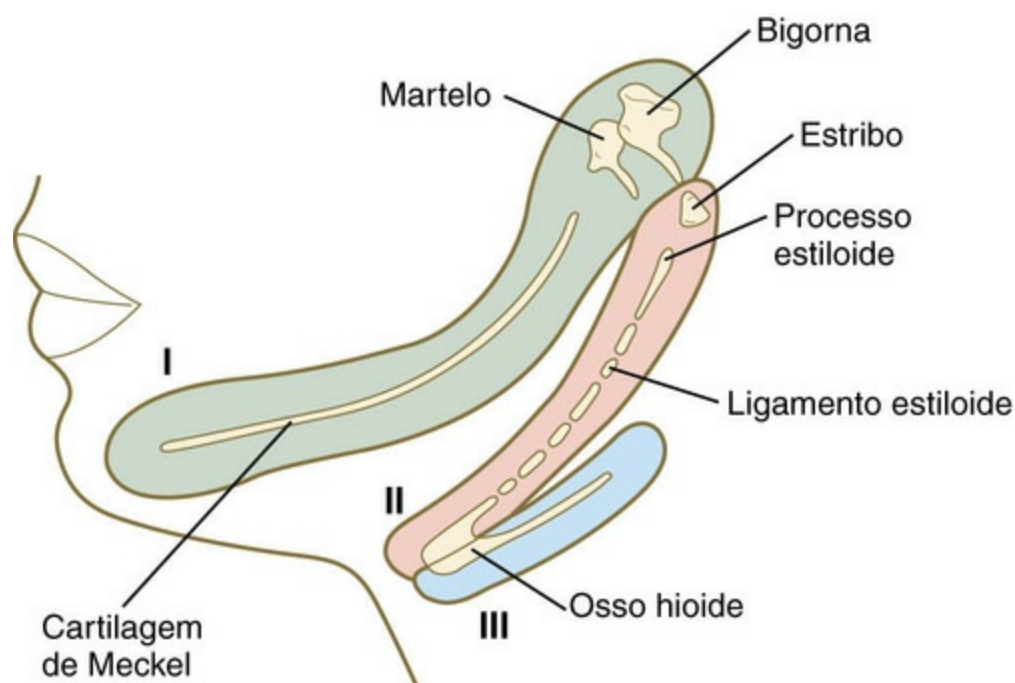


FIG. 13.25 De acordo com a teoria tradicional da formação dos ossículos auditivos da orelha média, o martelo e a bigorna são derivados do primeiro arco e o estribo é derivado do segundo arco faríngeo.

Dois músculos da orelha média modulam a transmissão do estímulo auditivo através da orelha média. O **músculo tensor do tímpano**, que está aderido ao martelo, é derivado do mesoderme do primeiro arco e é inervado de forma correspondente pelo nervo trigêmeo (nervo craniano V). O **músculo estapédio** está associado ao estribo, possui origem no segundo arco e é inervado pelo nervo facial (nervo craniano VII), que inerva as estruturas derivadas deste arco.

Desenvolvimento da Orelha Externa

A orelha externa (pavilhão auditivo) é derivada do tecido mesenquimal do primeiro e

segundo arcos faríngeos ao lado da primeira fenda faríngea (hiomandibular). Durante o segundo mês, três massas nodulares de mesênquima (**saliências auriculares**) ganham forma ao longo de cada lado da primeira fenda faríngea (**Fig. 13.26 e 13.27**). As **saliências auriculares** aumentando assimetricamente e finalmente coalescem formando uma orelha externa identificável. Durante a sua formação, o pavilhão auditivo desloca da base do pescoço para a sua localização normal no adulto ao lado da cabeça. Devido à sua íntima associação com os arcos faríngeos e à sua origem complexa, a orelha externa é um indicador sensível do desenvolvimento anormal na região faríngea. Outras anormalidades do primeiro e segundo arcos faríngeos são frequentemente observadas por orelhas de formato irregular ou com localização anormal.

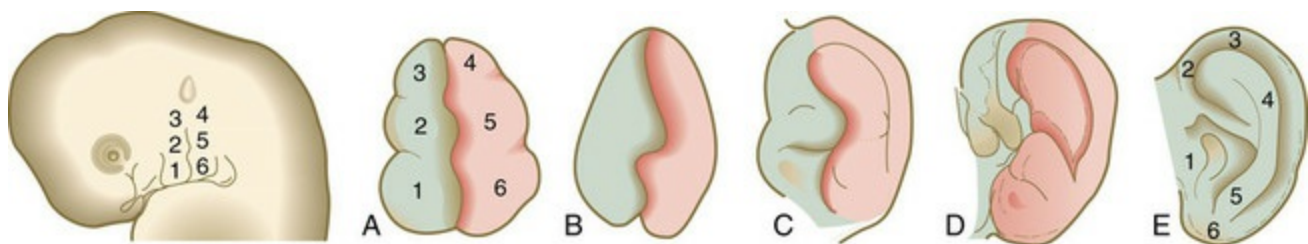


FIG. 13.26 A e E, Estágios no desenvolvimento da orelha externa. Componentes derivados do arco mandibular (I) estão *sem sombra*; componentes derivados do arco hioide (II) estão *sombreados*.



FIG. 13.27 Eletromicrografia de varredura de um embrião humano com seis semanas mostrando o desenvolvimento da orelha externa em um estágio grosseiramente equivalente ao ilustrado na [Figura 13.26A](#). O segundo arco faríngeo está começando a crescer além do terceiro e quarto arcos para formar o seio cervical. (De Steding G: The anatomy of the human embryo, Basel, 2009, Karger, Cortesia de Dr. J Männer.)

O meato acústico externo adquire forma durante o final do segundo mês através de uma expansão interna da primeira fenda faríngea. No início do terceiro mês, o epitélio ectodérmico do meato em formação prolifera e forma uma massa sólida de células epiteliais denominadas **tampão do meato** ([Fig. 13.24C](#)). Mais adiante durante o período fetal (na 28ª semana), um canal no interior do **tampão do meato** estende o meato auditivo externo existente para o nível da membrana timpânica.

A orelha externa e o meato acústico externo são muito sensíveis a drogas. A exposição a agentes como estreptomicina, talidomida e salicilatos durante o primeiro trimestre pode causar agenesia ou atresia de ambas as estruturas. As malformações congênicas da orelha são discutidas na [Correlação Clínica 13.2](#).

Correlação clínica 13.2 Malformações Congênicas da Orelha

A orelha está sujeita a uma variedade de defeitos com base genética, desde aqueles que afetam a função de células ciliadas específicas na orelha interna a aqueles que produzem malformações gerais nas orelhas média e externa. Defeitos nas orelhas média

e externa estão geralmente associados a condições genéticas que afetam áreas mais amplas de tecidos ou regiões cranianas. Muitas malformações envolvem o primeiro e o segundo arcos faríngeos também são acompanhadas por malformações da orelha e uma diminuição da acuidade auditiva.

Surdez Congênita

Muitos distúrbios no desenvolvimento da orelha podem levar a problemas de audição, a qual afeta um em cada 1.000 recém-nascidos. Doenças como a **rubéola** podem levar à malformação do órgão de Corti, causando a surdez da orelha interna. Anormalidades dos ossículos ou ligamentos da orelha média, as quais podem estar associadas a anomalias do primeiro e segundo arcos, podem interferir na transmissão, resultando em surdez da orelha média. Agenesia ou grandes atresias da orelha externa causam surdez pela interferência na coleta primária das ondas sonoras.

A onda de estudos moleculares sobre o desenvolvimento da orelha interna identificou em camundongos e humanos uma variedade de mutantes da orelha interna que poderiam levar a déficits de audição, equilíbrio ou ambos. Mutantes, como as do Pax-3 causando variantes da síndrome de Waardenburg ([p. 265](#)), podem afetar o desenvolvimento em níveis que vão desde a morfogênese geral da orelha a defeitos celulares específicos no complexo cóclea-sáculo.

Anomalias Auriculares

Devido às múltiplas origens de seus componentes, existe uma variedade na forma normal do pavilhão auditivo. As variações incluem malformações óbvias como os **apêndices** ou **seios auriculares** ([Fig. 13.28](#)). Muitas malformações da orelha externa não são importantes funcionalmente, mas ao invés disso estão associadas a outras anomalias do desenvolvimento como malformações dos rins e dos arcos faríngeos. A exposição em excesso ao ácido retinoico ou aos seus derivados normalmente resulta em anomalias da orelha externa ([Fig. 8.15](#)).



FIG. 13.28 **A**, Anomalias auriculares e apêndices associados ao componente do arco mandibular (I) da orelha externa. **B**, Anotia. A orelha externa está representada apenas por alguns pequenos apêndices. (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

Caso Clínico

Um pediatra é solicitado a examinar um jovem menino que chegou de um país com pobre acesso ao cuidado médico. O menino possui orelhas malformadas e localizadas inferiormente, uma mandíbula que não se projeta e um grave déficit de audição. Os dentes do menino também são pobremente alinhados.

1. Qual é o denominador comum deste conjunto de condições?
2. O pediatra solicita um estudo de imagem do rim e do trato urinário do menino. Por que ele faz isso?

Resumo

O olho inicia como uma evaginação (sulco óptico) da parede lateral do diencéfalo. O sulco óptico aumenta para formar as vesículas ópticas, as quais induzem o ectoderme adjacente a formar o primórdio da lente. O pedículo óptico, que conecta o cálice óptico ao diencéfalo, forma um sulco contendo a artéria hialoide, a qual irriga o olho em desenvolvimento. O gene box pareado Pax-6 atua como o gene mestre no controle do desenvolvimento do olho.

Sob a influência do Pax-6, as lentes se formam de um espessamento ectodérmico que invagina para formar a vesícula da lente. As células da parede interna da vesícula da lente se alongam e sintetizam proteínas cristalinas específicas da lente. Na lente em crescimento, o epitélio interno forma uma massa esférica de fibras da lente em forma de banana (células epiteliais). O epitélio anterior da lente consiste em células epiteliais cúbicas. A polaridade geral da lente está sob a influência da retina.

A córnea é formada através da indução do ectoderme de superfície pela lente. Após a indução, as células do ectoderme basal secretam uma matriz extracelular que serve como substrato para a migração das células da crista neural formando a camada endotelial da córnea. As células endoteliais da córnea secretam grandes quantidades de ácido hialurônico na córnea em desenvolvimento inicial. Isto permite a migração de uma segunda onda de células da crista neural para a córnea. Estas células semelhantes a fibroblastos secretam fibras colágenas na matriz do estroma grosseiro da córnea. Sob a influência da tiroxina, a água é removida da matriz da córnea e ela se torna então transparente.

A retina neural se diferencia da camada interna do cálice óptico. A camada mais externa forma a camada pigmentada da retina. A retina neural é uma estrutura estratificada complexa com três camadas de neurônios conectados pelos seus processos celulares. A diferenciação celular na retina neural segue gradientes verticais e horizontais. Sob a influência do Pax-2, os processos celulares crescem dos neurônios da retina através do pedículo óptico para fazer conexões com os centros ópticos no interior do encéfalo.

A íris e o corpo ciliar se formam a partir da margem externa do cálice óptico. O músculo esfíncter e o músculo dilatador da pupila se formam no interior da íris. A cor dos olhos está relacionada aos níveis e distribuição da pigmentação no interior da íris. Fora do cálice óptico, o mesênquima se diferencia em uma cobertura corioide vascular e uma esclera rígida colagenosa. As pálpebras iniciam como pregas dérmicas que crescem sobre a córnea e se fusionam, fechando os olhos. As pálpebras reabrem pelo final do sétimo mês.

Os olhos em desenvolvimento são sensíveis a certos teratógenos e infecções intrauterinas. A exposição a estes fatores pode causar microftalmia ou catarata congênita. O não fechamento da fissura corioide pode resultar em coloboma.

A orelha interna surge pela indução do ectoderme de superfície pelo rombencéfalo em desenvolvimento. As etapas da sua formação incluem o espessamento do ectoderme (placódio), a invaginação para formar a vesícula auditiva e, mais tarde, crescimento e

morfogênese em porções auditivas (cóclea) e vestibulares (canais semicirculares). O desenvolvimento normal da cóclea depende da expressão correta do Pax-2, enquanto o Nkx-5 é necessário para a formação dos canais semicirculares.

O desenvolvimento da orelha média está associado à primeira fenda faríngea e aos arcos de ambos os lados. Os ossículos da audição e os músculos associados a eles ganham forma dentro da cavidade da orelha média.

A orelha externa surge de seis massas modulares de mesênquima que ganham forma no tecido do arco faríngeo que circunda a primeira fenda faríngea.

A surdez congênita pode ocorrer após alguns distúrbios intrauterinos, como infecção por rubéola. As anomalias estruturais da orelha externa são comuns.

Questões de Revisão

1. As células derivadas da crista neural constituem um componente significativo de qual tecido do olho?
A Retina neural
B Lente
C Nervo óptico
D Córnea
E Nenhuma das alternativas anteriores
2. O placódio auditivo surge através de uma mensagem indutora fornecida pelo:
A Telencéfalo
B Rombencéfalo
C Infundíbulo
D Diencéfalo
E Mesencéfalo
3. Qual molécula desempenha um papel na condução dos axônios da retina que avançam através do nervo óptico?
A Pax-2
B FGF-3
C BMP-4
D Pax-6
E BMP-7
4. O ectoderme de superfície é induzido para se tornar o epitélio da córnea por um evento de indução originado no(a):
A Cálice óptico
B Cordomesoderme
C Vesícula óptica
D Vesícula da lente
E Retina neural
5. O segundo arco faríngeo contribui com:
A Cóclea e lobo da orelha

B Tuba auditiva e bigorna

C Estribo e lobo da orelha

D Tuba auditiva e estribo

E Vesícula ótica e estribo

6. Durante um exame físico de rotina, viu-se que o bebê possuía um pequeno segmento ausente na região inferior da íris. Qual é o diagnóstico, qual é a base para esta condição e por que o bebê deve ser sensível à luz clara?
7. Por que às vezes um indivíduo apresenta um corrimento nasal enquanto chora?
8. Qual molécula da matriz extracelular está frequentemente associada à migração das células mesenquimais e onde este evento ocorre nos olhos em desenvolvimento?
9. Por que a audição de um recém-nascido geralmente não é tão acurada quanto ela é alguns meses após o nascimento?
10. Por que as malformações ou hipoplasias da mandíbula estão comumente associadas a anormalidades do formato e posição das orelhas?

Referências

- Adler, R., Canto-Solere, M. V. Molecular mechanisms of optic vesicle development: complexities, ambiguities and controversies. *Dev Biol.* 2007; 305:1–13.
- Alsina, B., Giraldez, F., Pujades, C. Patterning and cell fate in ear development. *Int J Dev Biol.* 2009; 53:1503–1513.
- Baker, C. V.H., Bronner-Fraser, M. Vertebrate cranial placodes, I: embryonic induction. *Dev Biol.* 2001; 232:1–61.
- Barald, K. F., Kelley, M. W. From placode to polarization: new tunes in inner ear development. *Development.* 2004; 131:4119–4130.
- Barishak, Y. R. *Embryology of the eye and its adnexae*. Basel: Karger; 1992.
- Bok, J., Chang, W., Wu, D. K. Patterning and morphogenesis of the vertebrate inner ear. *Int J Dev Biol.* 2007; 51:521–533.
- Brown, S. T., Wang, J., Groves, A. K. *Dlx* gene expression during chick inner ear development. *J Comp Neurol.* 2005; 483:48–65.
- Brugmann, S. A., Moody, S. A. Induction and specification of the vertebrate ectodermal placodes: precursors of the cranial sensory organs. *Biol Cell.* 2005; 97:303–319.
- Byun, T. H., et al. Timetable for upper eyelid development in staged human embryos and fetuses. *Anat Rec.* 2011; 294:789–796.
- Chalupa L.M., ed. Development and organization of the retina: cellular, molecular and functional perspectives. *Semin Cell Dev Biol.* 1998; 9:239–318.
- Chapman, S. C. Can you hear me now? Understanding vertebrate middle ear development. *Front Biosci.* 2011; 16:1675–1692.
- Choo, D. The role of the hindbrain in patterning of the otocyst. *Dev Biol.* 2007; 308:257–265.
- Corwin J., ed. Developmental biology of the ear. *Semin Cell Dev Biol.* 1997; 8:215–284.
- Cvekl, A., Tamm, E. R. Anterior eye development and ocular mesenchyme: new insights from mouse models and human diseases. *Bioessays.* 2004; 26:374–386.
- Cvekl, A., Wang, W.-L. Retinoic acid signaling in mammalian eye development. *Exp Eye Res.* 2009; 89:280–291.
- da Silva, M. R.D., et al. FGF-mediated induction of ciliary body tissue in the chick eye. *Dev Biol.* 2007; 3–4:272–285.
- Donner, A. L., Lachke, S. A., Maas, R. L. Lens induction in vertebrates: variations on a conserved theme of signaling events. *Semin Cell Dev Biol.* 2006; 17:676–685.
- Esteve, P., Bovolenta, P. Secreted inducers in vertebrate eye development: more functions for old morphogens. *Curr Opin Neurobiol.* 2006; 16:13–19.
- Fekete, D. M., Campero, A. M. Axon guidance in the inner ear. *Int J Dev Biol.* 2007; 51:549–556.

- Fritsch, B., Barald, K. F., Lomax, M. I. Early embryology of the vertebrate ear. In: Rubel E.W., Popper A.N., Fay R.R., eds. *Development of the auditory system*. New York: Springer; 1997:80–145.
- Fuhrman, S. Eye morphogenesis and patterning of the optic vesicle. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 93:61–84.
- Graw, J. Eye development. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 90:343–386.
- Graw, J. The genetic and molecular basis of congenital eye defects. *Nat Rev Genet*. 2003; 4:876–888.
- Hay, E. D. Development of the vertebrate cornea. *Int Rev Cytol*. 1980; 63:263–322.
- Kelley, M. W. Cellular commitment and differentiation in the organ of Corti. *Int J Dev Biol*. 2007; 51:571–583.
- Kelly, M. C., Chen, P. Development of form and function in the mammalian cochlea. *Curr Opin Neurobiol*. 2009; 19:395–401.
- Kiernan, A. E., Steel, K. P., Fekete, D. M. Development of the mouse inner ear. In: Rossant J., Tam P.P.L., eds. *Mouse development: patterning, morphogenesis, and organogenesis*. San Diego: Academic Press; 2002:539–566.
- Kim, J. H., et al. Early fetal development of the human cochlea. *Anat Rec*. 2011; 294:996–1002.
- Kondoh, H. Development of the eye. In: Rossant J., Tam P.P.L., eds. *Mouse development: patterning, morphogenesis, and organogenesis*. San Diego: Academic Press; 2002:519–539.
- Ladher, R. K., O'Neill, P., Begbie, J. From shared lineage to distinct functions: the development of the inner ear and epibranchial placodes. *Development*. 2010; 137:1777–1785.
- Lang, R. A. Pathways regulating lens induction in the mouse. *Int J Dev Biol*. 2004; 48:783–791.
- Levin, A. V. Congenital eye anomalies. *Pediatr Clin North Am*. 2003; 50:55–76.
- Lewis, W. H. Experimental studies on the development of the eye in amphibia, I: on the origin of the lens. *Am J Anat*. 1904; 3:505–536.
- Lovicu, F. J., Robinson, M. L. *Development of the ocular lens*. Cambridge: Cambridge University Press; 2004.
- Lwigale, P. Y., Bronner-Fraser, M. Semaphorin3A/neuropilin-1 signaling acts as a molecular switch regulating neural crest migration during cornea development. *Dev Biol*. 2009; 336:257–265.
- Martinez-Morales, J. R., Wittbrodt, J. Shaping the vertebrate eye. *Curr Opin Genet Dev*. 2009; 19:511–517.
- McCabe, K. L., Bronner-Fraser, M. Molecular and tissue interactions governing induction of cranial ectodermal placodes. *Dev Biol*. 2009; 332:189–195.
- Medina-Martinez, O., Jamrich, M. Foxe view of lens development and disease. *Development*. 2007; 134:1455–1463.
- Mui, S. H., et al. The homeodomain protein Vax2 patterns the dorsoventral and nasotemporal axes of the eye. *Development*. 2002; 129:797–804.
- Nishimura, Y., Kumoi, T. The embryologic development of the human external auditory meatus. *Acta Otolaryngol*. 1992; 112:496–503.
- Ohya, T., et al. Wnt signals mediate a fate decision between otic placode and epidermis. *Development*. 2006; 133:865–

- O’Rahilly, R. The timing and sequence of events in the development of the human eye and ear during the embryonic period proper. *Anat Embryol.* 1983; 168:87–99.
- Pichaud, F., Desplan, C. Pax genes and eye organogenesis. *Curr Opin Genet Dev.* 2002; 12:430–434.
- Puligilla, C., Kelley, M. W. Building the world's best hearing aid: regulation of cell fate in the cochlea. *Curr Opin Genet Dev.* 2009; 19:368–373.
- Represa, J., Frenz, D. A., van de Water, T. R. Genetic patterning of embryonic inner ear development. *Acta Otolaryngol.* 2000; 120:5–10.
- Reza, H. M., Yasuda, K. Lens differentiation and crystallin regulation: a chick model. *Int J Dev Biol.* 2004; 48:805–817.
- Riley, B. B., Phillips, B. T. Ringing in the new ear: resolution of cell interactions in otic development. *Dev Biol.* 2003; 261:289–312.
- Rodríguez-Vázquez, J. F., Mérida-Velasco, J. R., Verdugo-López, S. Development of the stapedius muscle and unilateral agenesis of the tendon of the stapedius muscle in a human fetus. *Anat Rec.* 2010; 293:25–31.
- Romand, R., Dollé, P., Hashino, E. Retinoid signaling in inner ear development. *J Neurobiol.* 2006; 66:687–704.
- Sakuta, H., et al. Ventroptin: a BMP-4 antagonist expressed in a double-gradient pattern in the retina. *Science.* 2001; 293:111–115.
- Sanchez-Calderón, H., et al. A network of growth and transcription factors controls neuronal differentiation and survival in the developing ear. *Int J Dev Biol.* 2007; 51:557–570.
- Schlosser, G. Induction and specification of cranial placodes. *Dev Biol.* 2006; 294:303–351.
- Schneider-Maunoury, S., Pujades, C. Hindbrain signals in otic regionalization: walk on the wild side. *Int J Dev Biol.* 2007; 51:495–506.
- Smith, A. N., Radice, G., Lang, R. A. Which FGF ligands are involved in lens induction? *Dev Biol.* 2010; 337:195–198.
- Spemann, H. *Embryonic development and induction.* New Haven, Conn: Yale University Press; 1938.
- Streeter, G. C. Development of the auricle in the human embryo. *Contr Embryol Carnegie Inst.* 1922; 14:111–138.
- Streit, A. The preplacodal region: an ectodermal domain with multipotential progenitors that contribute to sense organs and cranial sensory ganglia. *Int J Dev Biol.* 2007; 51:447–461.
- Streit, A. Early development of the cranial sensory nervous system: from a common field to individual placodes. *Dev Biol.* 2004; 276:1–15.
- Trousse, F., et al. Control of retinal ganglion cell axon growth: a new role for sonic hedgehog. *Development.* 2001; 128:3927–3936.
- Vendrell, V., et al. Induction of inner ear fate by FGF3. *Development.* 2000; 127:2011–2019.
- Yang, X.-J. Roles of cell-extrinsic growth factors in vertebrate eye pattern formation and retinogenesis. *Semin Cell Dev Biol.*

Cabeça e Pescoço

Entre os primeiros vertebrados, a região craniana consistia em dois componentes principais: (1) um **condrocrânio**, relacionado com o cérebro e os principais órgãos sensoriais (nariz, olho e orelha) e (2) um **viscerocrânio**, uma série de arcos branquiais (faríngeos) associada à região oral e à faringe ([Fig. 14.1A](#)). Com o aumento na complexidade dos vertebrados, as contribuições da crista neural para a cabeça tornaram-se muito mais proeminentes, a face e muitos ossos dérmicos (formados intramembranosamente) do crânio (dermocrânio) foram adicionados. Com a evolução precoce da face, o mais anterior dos arcos branquiais passou por uma transformação para formar as mandíbulas superior e inferior e dois dos ossos da orelha média, o martelo e a bigorna. Juntamente com o aumento na complexidade da face ([Fig. 14.1B](#)) veio um aumento correspondente na complexidade da parte frontal do cérebro anterior (telencéfalo e diencéfalo). Dos pontos de vista estrutural e molecular, a parte rostral (mais anterior) da cabeça mostra claramente características diferentes das da região da faringe, como segue:

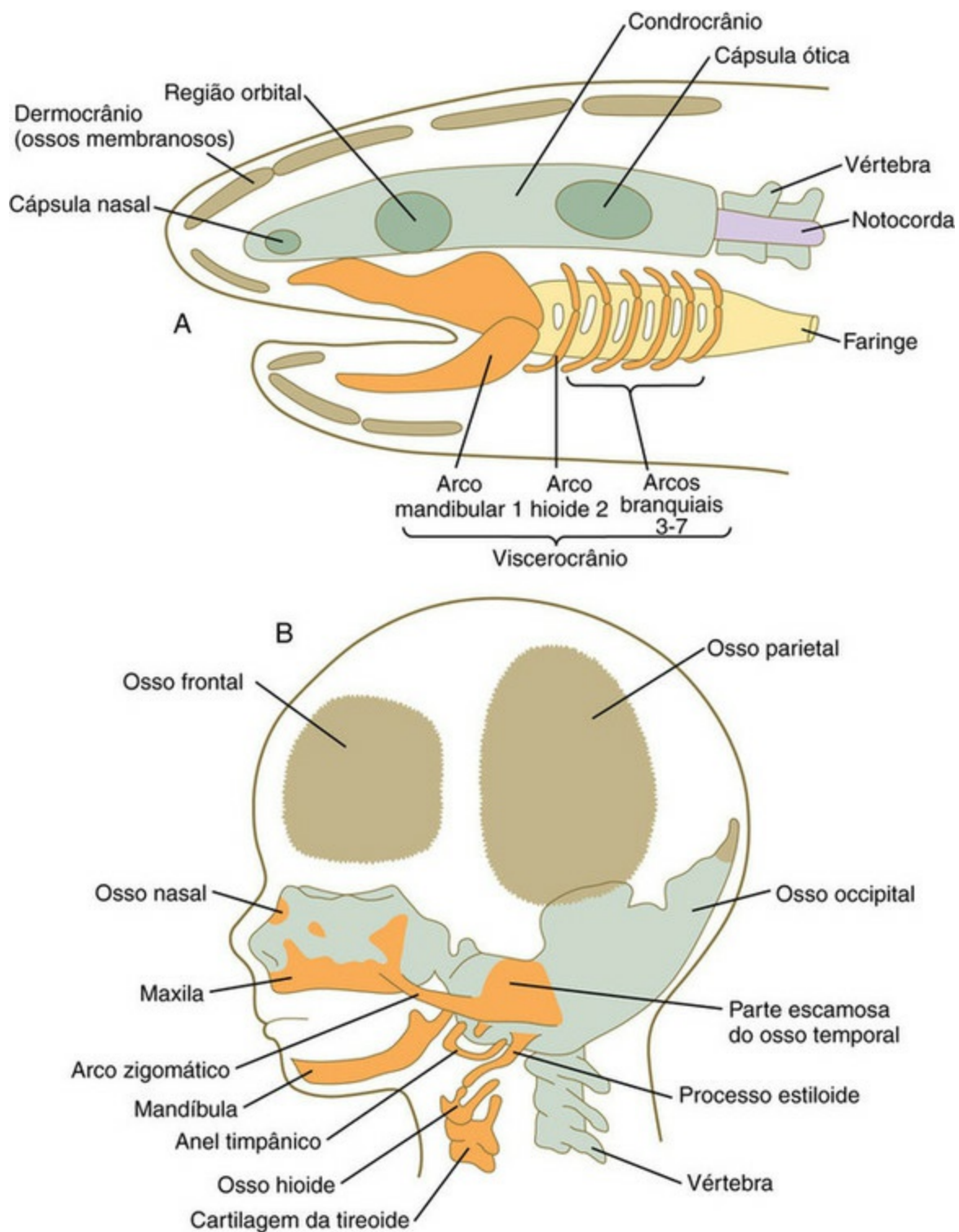


FIG. 14.1 Organização dos principais componentes do crânio vertebrado.

A, Crânio de um vertebrado aquático primitivo, mostrando o condrocrânio (verde), o viscerocrânio (laranja) e o dermocrânio (marrom). **B,** Cabeça fetal humana, mostrando a distribuição dos mesmos componentes do esqueleto craniano.

1. As regiões da faringe e do cérebro posterior são altamente segmentadas (Fig. 14.3), enquanto a segmentação é menos evidente no cérebro anterior e na parte rostral da cabeça.
2. A segmentação estrutural na região da faringe está associada a padrões segmentares complexos de expressão gênica (Fig. 11.12).
3. A formação do cérebro anterior e das estruturas associadas da parte rostral da cabeça depende da ação de genes específicos (p. ex., *Lim1* [Fig. 5.9], *EMX-1*, *EMX-2*, *Otx-1* e *Otx-2*) e da sinalização indutiva pelo mesoderme precordial ou endoderme visceral anterior.

4. Grande parte do tecido conjuntivo e do esqueleto (filogeneticamente mais recente) da porção rostral da cabeça é derivada a partir da crista neural. A extremidade anterior do notocorda, terminando na hipófise, constitui a fronteira entre o condrocrânio derivado do mesoderme e o condrocrânio derivado da crista neural mais rostral. Células da crista neural também são contribuintes importantes para a parte ventral da região da faringe.

Nos capítulos anteriores, o desenvolvimento de certos componentes da cabeça (p. ex., sistema nervoso, crista neural, ossos do crânio) foi detalhado. A primeira parte deste capítulo apresenta uma visão integrada do desenvolvimento craniofacial inicial para mostrar como os principais componentes estão interligados. O restante do capítulo concentra-se no desenvolvimento da face, da faringe e do sistema de arcos faríngeos. Os quadros de **Correlações Clínicas 14.1** e **14.2**, que aparecem posteriormente no capítulo, apresentam as malformações associadas à cabeça e ao pescoço.

Desenvolvimento Inicial da Cabeça e do Pescoço

O desenvolvimento da cabeça e do pescoço começa no início da vida embrionária e continua até o término do crescimento pós-natal ao final da adolescência. A cefalização começa com a rápida expansão da extremidade rostral da placa neural. Muito cedo, o futuro encéfalo é o componente dominante da região craniofacial. Abaixo do encéfalo, a face, que só toma forma posteriormente na embriogênese, é representada pelo **estomodeu** (Fig. 14.2). No embrião inicial, o estomodeu é separado do intestino primitivo pela **membrana orofaríngea**, que se rompe no final do primeiro mês embrionário (Fig. 6.23). Ao redor do estomodeu se encontram várias proeminências de tecido que constituem os blocos de construção da face (Fig. 14.6). De acordo com sua origem na crista neural anterior e sua atuação posterior como o tecido de origem da bolsa de Rathke, o ectoderme da membrana orofaríngea é caracterizado primeiramente pela sua expressão do fator de transcrição homeodomínio **Pitx-2**. Na linha média rostral localiza-se a proeminência frontonasal, que é preenchida por células mesenquimais derivadas do prosencéfalo e de parte da crista neural do mesencéfalo. Em ambos os lados da proeminência frontonasal, placoides nasais ectodérmicos, que surgiram a partir da crista neural anterior (p. 95), desenvolvem-se em estruturas em forma de ferradura, cada qual constituída por um processo nasomedial, também derivado da crista neural do prosencéfalo, e um processo nasolateral, derivado da crista neural do mesencéfalo. Mais caudalmente, o estomodeu é delimitado por processos maxilares e mandibulares, que são também preenchidos com o mesênquima derivado da crista neural.

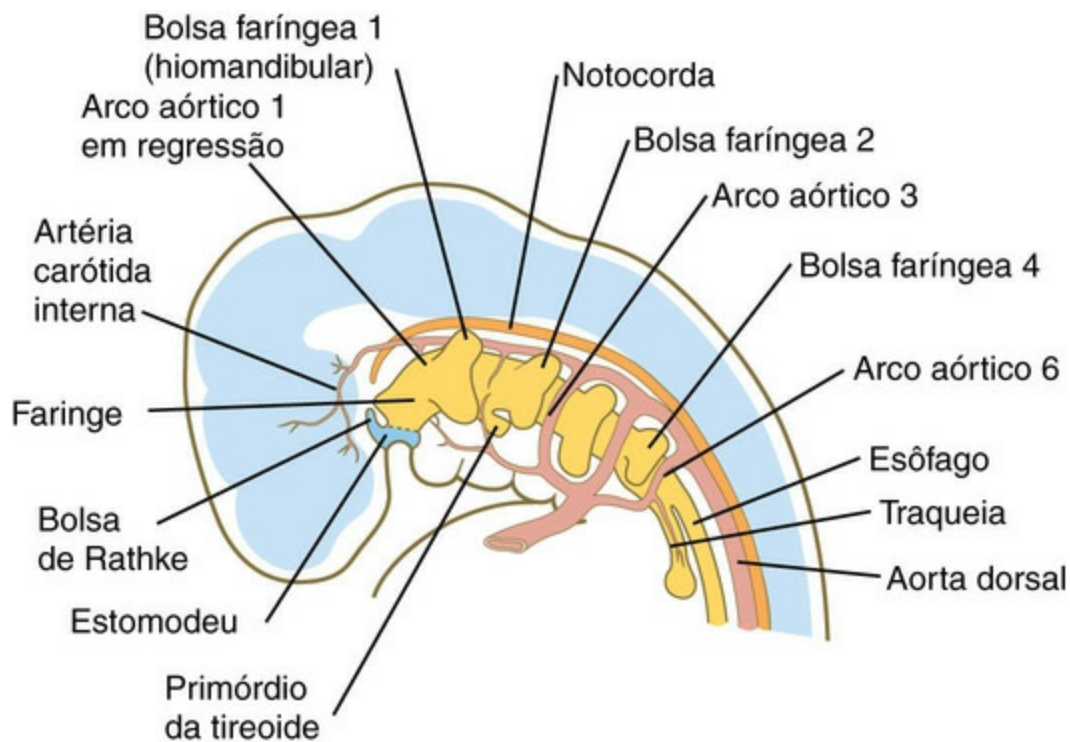


FIG. 14.2 Organização básica da região faríngea do embrião humano ao final do primeiro mês.

A futura região cervical é dominada pelo aparelho faríngeo, que consiste em uma série de bolsas, sulcos e arcos faríngeos. Muitos componentes da face, orelhas e glândulas da cabeça e do pescoço surgem a partir da região da faringe. Também se destacam os placoides ectodérmicos pareados ([Fig. 13.1](#)), que formam a maior parte do tecido sensorial da região craniana.

Componentes Teciduais e Segmentação de Região Craniofacial Inicial

A região craniofacial inicial consiste em um tubo neural maciço sob o qual se encontram o notocorda e a faringe situada ventralmente ([Fig. 14.2](#)). A faringe é rodeada por uma série de arcos faríngeos. Muitos dos componentes teciduais da cabeça e do pescoço são organizados segmentalmente. A [Figura 14.3](#) ilustra a segmentação dos componentes teciduais da cabeça. Como discutido nos capítulos anteriores, padrões distintos de expressão de certos genes homeobox estão associados à segmentação morfológica em alguns tecidos cranianos, particularmente do sistema nervoso central ([Fig. 11.12](#)). A cadeia de eventos entre os padrões segmentares de expressão gênica e o aparecimento de segmentação morfológica em partes da região craniana ainda não está completamente esclarecida.

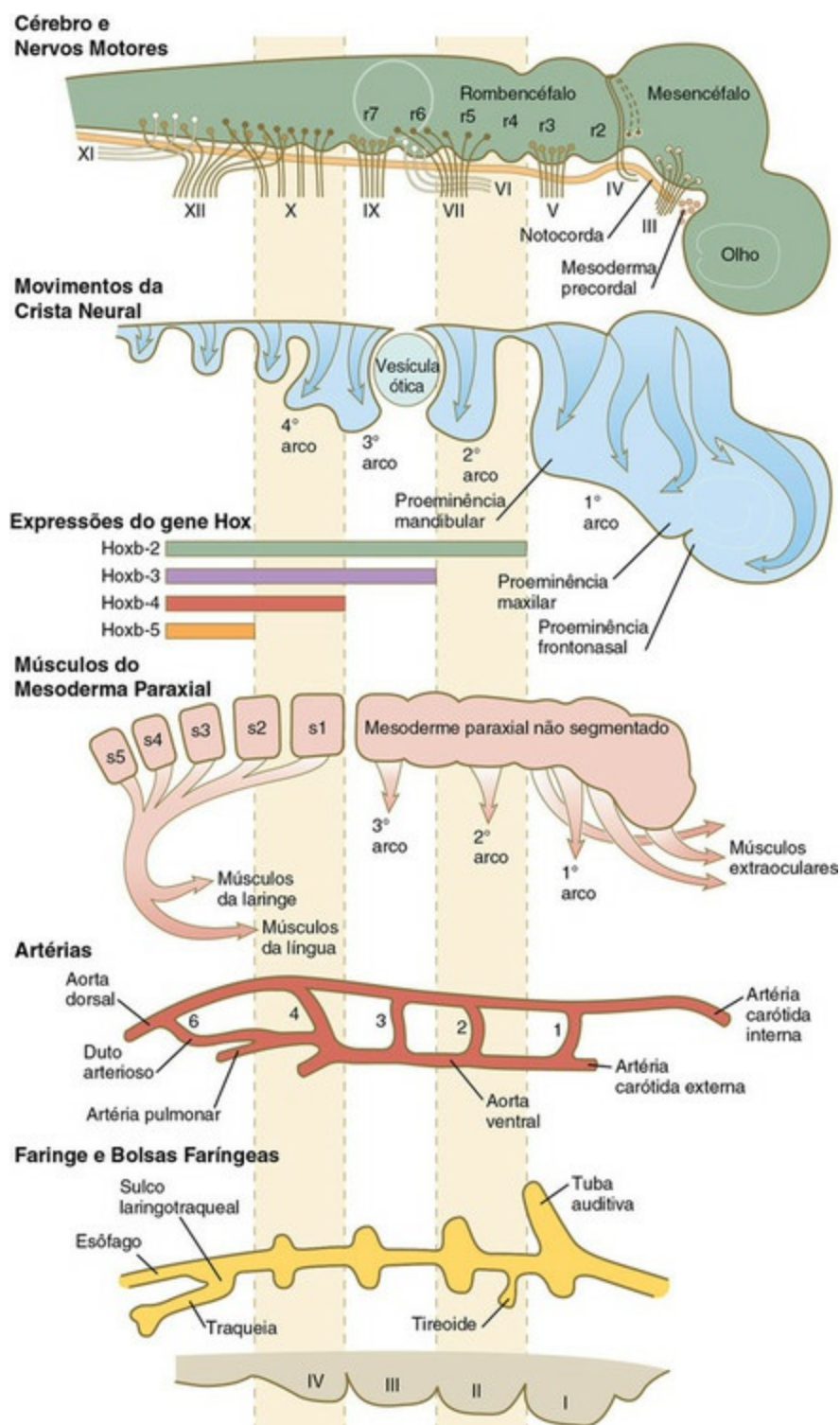


FIG. 14.3 Visão lateral da organização da cabeça e da faringe de um embrião humano de 30 dias de idade, com os componentes teciduais individuais separados, mas indicados através das linhas pontilhadas. (Baseado em Noden DM: Brain Behav Evol 38:190-225, 1991; e Noden DM, Trainor PA: J Anat 207:575-601, 2005.)

Organização Fundamental da Região da Faringe

Uma vez que muitos componentes da face são derivados da região da faringe, é importante compreender a organização básica desta região. Em um embrião de 1 mês de idade, a parte da faringe do intestino anterior contém quatro pares laterais de bolsas evaginadas delimitadas por endoderme chamadas de **bolsas faríngeas** e um divertículo na linha mediana ventral ímpar, o **primórdio da tireoide** (Fig. 14.4). Se seguirmos os

contornos ectodérmicos que recobrem toda a região da faringe, podemos observar pares bilaterais de bolsas invaginadas chamadas de **sulcos faríngeos**, que quase fazem contato com a extensão mais lateral das bolsas faríngeas (Fig. 14.4C).

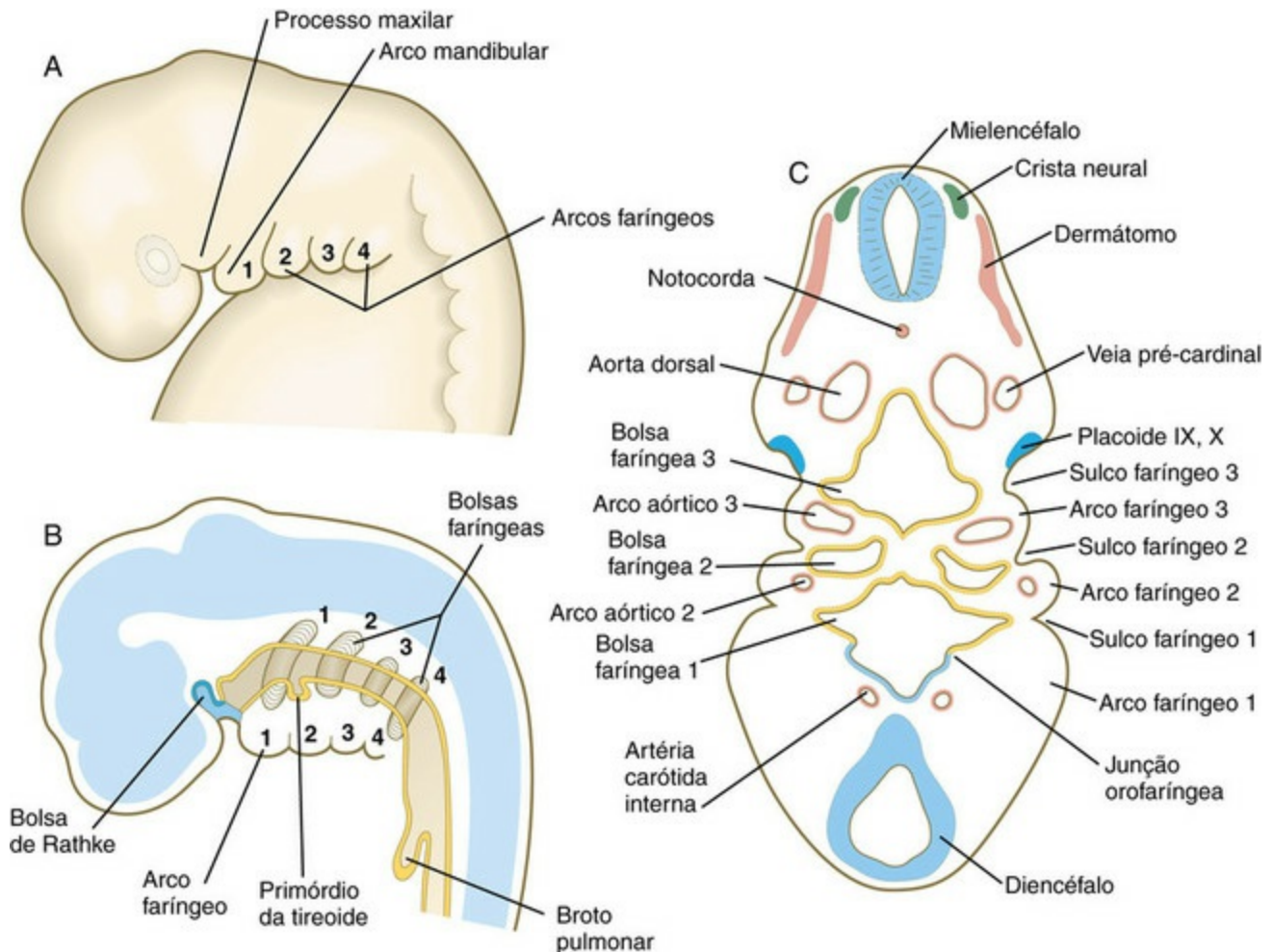


FIG. 14.4 **A e B**, Vistas superficial e sagital da cabeça e da faringe de um embrião humano durante a quinta semana. **C**, Corte transversal através da região faríngea de um embrião humano na mesma idade. Devido à forte curvatura da cabeça e do pescoço do embrião em forma de C, um único corte passa pelo nível do Diencefalo (*embaixo*) e do Mielencéfalo (*topo*).

Alternando com os sulcos e as bolsas faríngeas encontram-se massas pareadas de mesênquima chamadas de **arcos faríngeos (branquiais)**. Centralmente a cada arco faríngeo encontra-se uma artéria importante chamada de **arco aórtico**, que se estende desde a aorta ventral até a dorsal (Capítulo 17 e Fig. 14.2). O mesênquima dos arcos faríngeos é de origem dupla. O mesênquima da musculatura incipiente se origina do mesoderme, especificamente os somitômeros. A maior parte do mesênquima restante do arco faríngeo, especialmente o da parte ventral, é derivada da crista neural, enquanto o mesoderme faz várias contribuições ao mesênquima do arco faríngeo dorsal.

Estabelecimento do Padrão da Região Craniofacial

O estabelecimento do padrão estrutural fundamental da região craniofacial é um processo complexo que envolve interações entre vários tecidos embrionários. Os principais participantes são os seguintes: o tubo neural, o qual atua como um centro de sinalização e dá origem à crista neural craniana; o mesoderme paraxial; o endoderme da faringe; e o ectoderme craniano.

Desde o início do desenvolvimento, o tubo neural craniano torna-se segmentado em função das instruções moleculares, baseadas principalmente na expressão do gene *Hox* (Fig. 11.12), e esta codificação se estende para as células da crista neural que saem do tubo neural (Fig. 12.8). Mais recentemente, os pesquisadores têm reconhecido que o endoderme faríngeo também exerce uma profunda influência no padrão do desenvolvimento facial. A padronização do próprio endoderme faríngeo é fortemente baseada em sua exposição ao ácido retinoico. A formação da primeira bolsa faríngea não necessita de ácido retinoico, mas as bolsas faríngeas 3 e 4 têm uma necessidade absoluta do ácido retinoico, enquanto a bolsa 2 precisa de uma pequena exposição ao ácido retinoico.

A formação dos arcos faríngeos depende de sinais das bolsas faríngeas. Apesar de as células da crista neural serem os principais contribuintes para os tecidos subjacentes dos arcos faríngeos, experimentos têm demonstrado que a crista neural não é necessária para a formação ou a padronização dos arcos faríngeos. Em quase todos os aspectos da morfogênese facial inferior, o desenvolvimento de derivados da crista neural depende de sinais provenientes do ectoderme craniano, mas o ectoderme é pré-padronizado por sinais (principalmente o fator de crescimento de fibroblastos-8 [FGF-8]) que emanam do endoderme faríngeo (Fig. 14.5A).

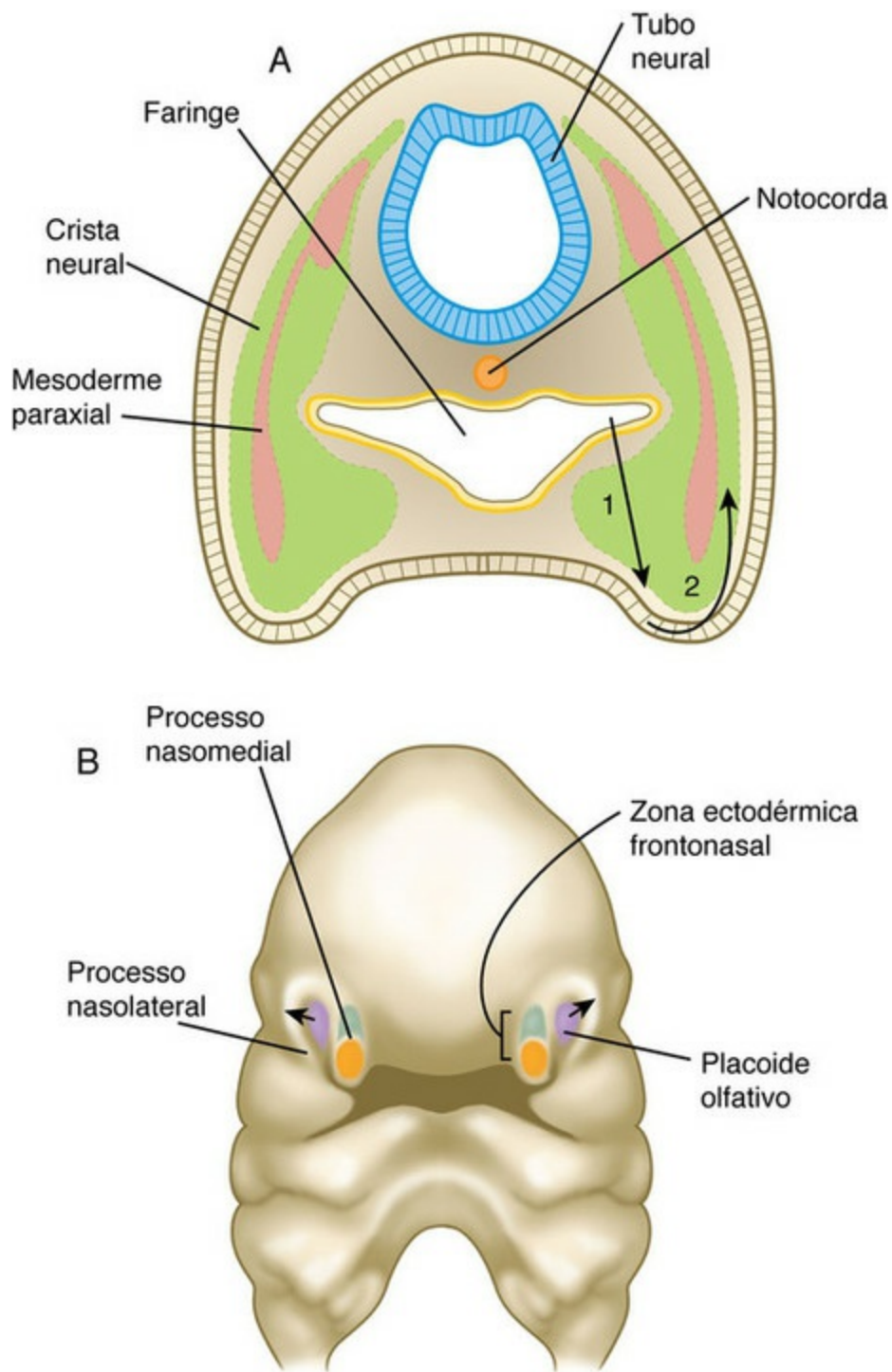


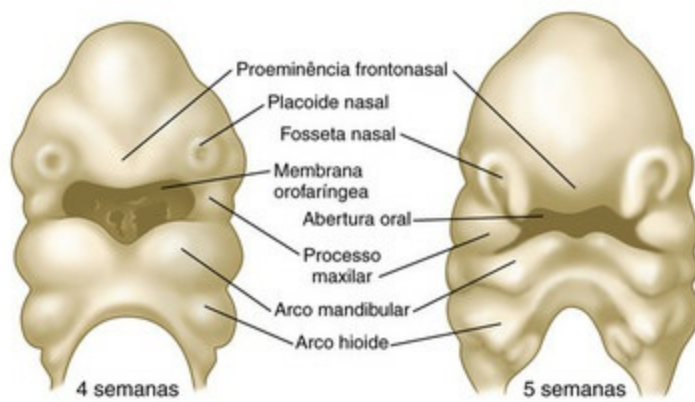
FIG. 14.5 Centros de sinalização na região craniofacial primitiva.

A, Na faringe, o endoderme da bolsa sinaliza para o ectoderme, que por sua vez sinaliza para as células da crista neural subjacentes. **B**, Zona ectodérmica frontonasal, que produz sinais importantes para o desenvolvimento do terço médio da face. As células dorsais (verde) expressam o fator de crescimento de fibroblastos-8 (FGF-8), e as células ventrais (laranja) expressam o *sonic hedgehog* (shh). O placode olfativo (violeta) induz os processos nasolaterais através da sinalização FGF.

O desenvolvimento dos arcos faríngeos individuais depende de vários conjuntos de instruções moleculares. O primeiro arco, que forma as mandíbulas superior e inferior, não está incluído no código global Hox que constitui a base do desenvolvimento do restante dos arcos e determina a sua identidade anteroposterior (Fig. 12.8). No interior dos arcos faríngeos individuais, um código baseado nos genes homeobox *Dlx* influencia

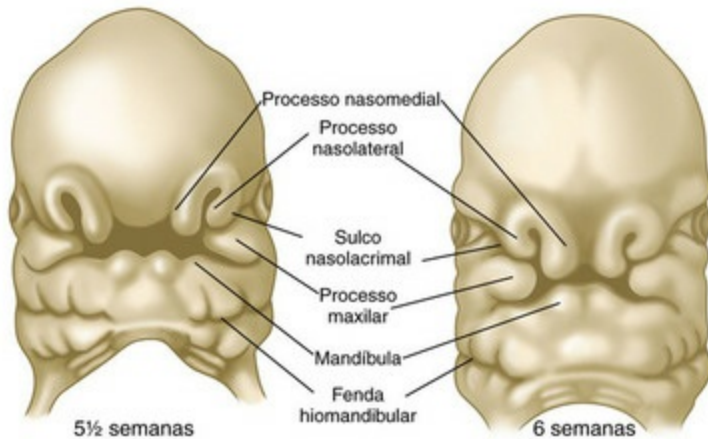
fortemente a padronização dorsoventral (p. 301). Outras influências moleculares também afetam muito a padronização de aspectos do desenvolvimento do arco faríngeo. Uma grande força envolvida na padronização do arco faríngeo 1 é a **endotelina-1 (Edn-1)**, que é secretada pelo ectoderme dos arcos e se combina com o seu receptor (**Ednr**) em células da crista neural em migração. Embora seja expressado em todos os arcos faríngeos, a Edn-1 exerce o seu efeito mais proeminente no desenvolvimento do primeiro arco através dos seus efeitos na expressão de *Dlx*.

Uma característica proeminente da face em início de desenvolvimento é a **proeminência frontonasal** ímpar, que constitui a parte mais rostral da face (Fig. 14.6). Se originando sobre a saliência do prosencéfalo, o processo frontonasal é preenchido pela crista neural craniana. Estas células da crista neural são alvos de um centro de sinalização no ectoderme sobrejacente, chamado de zona ectodérmica frontonasal (Fig. 14.5B). Este centro de sinalização, que é por si só induzido pelo *sonic hedgehog (shh)* que emana do prosencéfalo, é uma área em que as células ectodérmicas dorsais que expressam FGF-8 confrontam células ectodérmicas ventrais que expressam shh. Esta confluência de sinais ectodérmicos atua sobre as células da crista neural subjacente para formar a ponta do nariz. Os mamíferos e outras espécies com faces largas apresentam zonas ectodérmicas frontonasais bilaterais, localizadas nas pontas dos processos nasomediais (Fig. 14.6). Nas aves, que apresentam uma face média estreita que se afila em um bico, as duas zonas ectodérmicas frontonasais se fusionam em um único centro de sinalização. Em embriões de aves, o transplante da zona ectodérmica facial em uma região ectópica resulta na formação de um segundo bico.



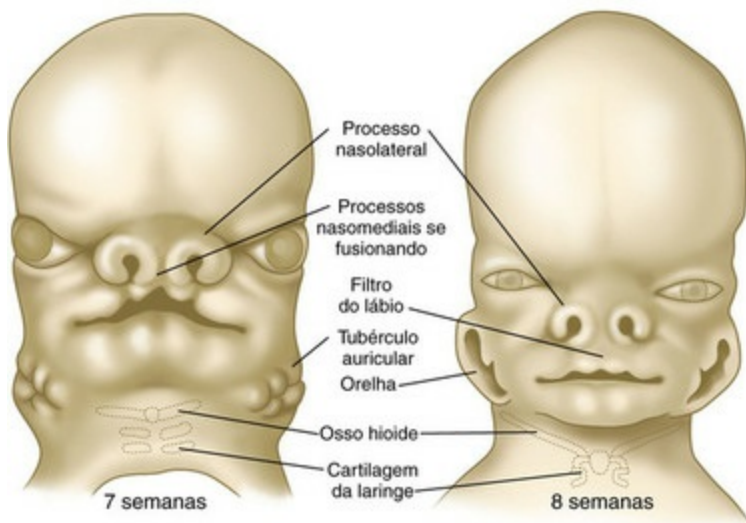
4 semanas

5 semanas



5½ semanas

6 semanas

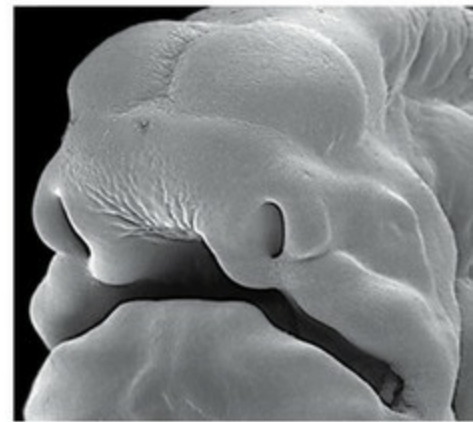


7 semanas

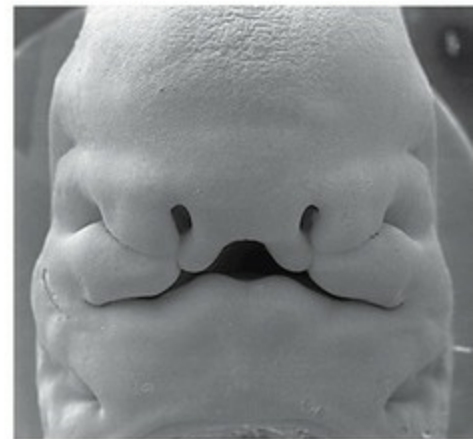
8 semanas



5 semanas



6 semanas



7 semanas

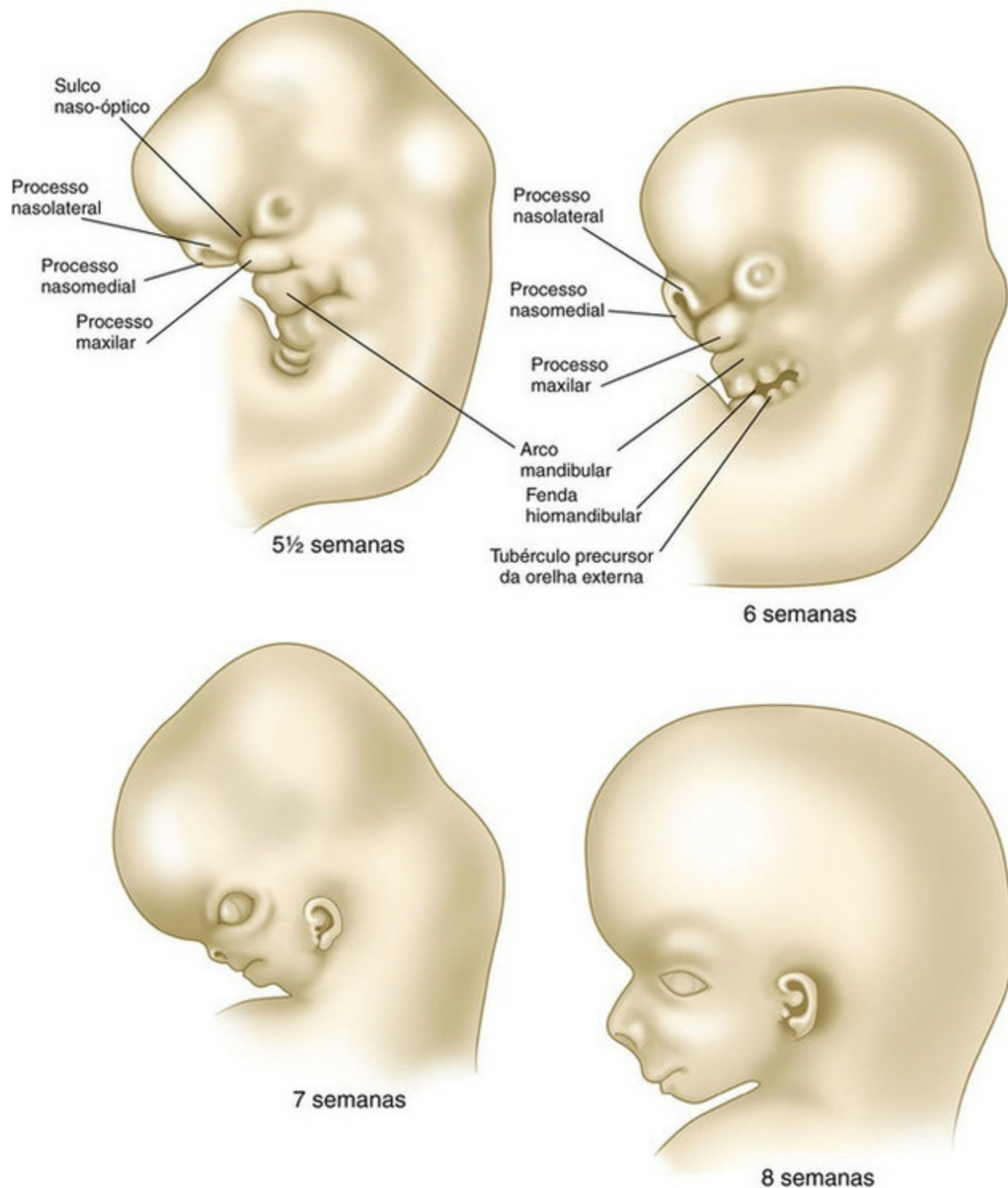


FIG. 14.6 Vistas frontal e lateral de cabeças de embriões humanos com 4 a 8 semanas de idade. (Micrografias eletrônicas de varredura de Steding G: The anatomy of the human embryo, Basel, 2009, Karger; cortesia de Dr. J. Manner.)

Migrações celulares e Deslocamentos Teciduais na Região Craniofacial

O desenvolvimento craniofacial inicial é caracterizado por várias migrações maciças e por deslocamentos de células e tecidos. A crista neural é o primeiro tecido a apresentar tal comportamento migratório, com a migração de células do sistema nervoso antes mesmo de fechamento do tubo neural craniano ([Capítulo 12](#)). Inicialmente, os grupos

segmentares de células da crista neural são segregados, em especial na região da faringe (Fig. 14.3). Estas populações de células tornam-se confluentes, no entanto, durante as suas migrações através dos arcos faríngeos. Grande parte da anatomia detalhada do esqueleto e da musculatura facial é baseada no tempo, na localização e nas interações das correntes individuais de células da crista neural e mesodérmicas. O reconhecimento deste nível de detalhe (que está fora do escopo deste texto) é importante na compreensão da base subjacente a muitas das inúmeras variedades de fendas faciais que são vistas nas clínicas cirúrgicas pediátricas.

O mesoderme craniano inicial consiste principalmente de **mesoderme paraxial** e **precordial** (Fig. 14.3). Embora o mesoderme paraxial rostral aos somitos occipitais tenha sido tradicionalmente considerado como sendo subdividido em somitômeros (Fig. 6-8), alguns embriologistas agora o classificam como sendo um mesoderme não segmentado (Fig. 14.3). As células mesenquimais originárias do mesoderme paraxial formam o tecido conjuntivo e elementos esqueléticos da parte caudal do crânio e da parte dorsal do pescoço. Dentro dos arcos faríngeos, as células do mesoderme paraxial formam inicialmente um núcleo mesodérmico, que se encontra rodeado por células da crista neural craniana (Fig. 14.5A). Células miogênicas do mesoderme paraxial passam por extensas migrações para formar a maior parte dos músculos da região craniana. Semelhantemente aos seus homólogos no tronco e nos membros, estas células miogênicas se integram com o tecido conjuntivo local para formar músculos. Outra semelhança com a musculatura do tronco é que o controle morfogenético parece residir dentro dos elementos do tecido conjuntivo dos músculos, em vez de nas próprias células miogênicas. Na face e na faringe ventral, este tecido conjuntivo se origina da crista neural.

O mesoderme precordial, que emite sinais indutivos importantes do prosencéfalo no embrião inicial, é uma massa transiente de células localizadas na zona da linha média, rostral à ponta do notocorda. Embora o destino destas células seja controverso, alguns pesquisadores acreditam que mioblastos que contribuem para os músculos extraoculares têm origem a partir dessas células. Em seu caminho para o olho, as células do mesoderme precordial podem passar através do mesoderme paraxial mais rostral.

O **mesoderme da placa lateral** não está bem definido na região craniana. Experimentos de transplante demonstraram que ele dá origem a células endoteliais e musculares lisas e, pelo menos em aves, a algumas porções das cartilagens da laringe.

Outro conjunto de deslocamentos teciduais importantes na região craniana é a junção de células derivadas dos placoides ectodérmicos com células da crista neural para formar partes de órgãos sensoriais e gânglios de certos nervos cranianos (Fig. 13.1).

Desenvolvimento da Região Facial

Formação da Face e Mandíbulas

O desenvolvimento da face e das mandíbulas é um processo tridimensional complexo que envolve a padronização, o crescimento, a fusão e o modelamento de várias massas teciduais. O prosencéfalo atua como um substrato mecânico e como um centro de sinalização para o desenvolvimento facial inicial, e o estomodeu serve como um ponto de referência morfológico. A face inferior (região da maxila e mandíbula inferior) é filogeneticamente derivada de um primeiro arco faríngeo amplamente expandido. A maior parte do mesênquima da face é da crista neural, se originando desde o prosencéfalo até os dois primeiros rombômeros. Cada um dos componentes do tecido da face inicial é o produto de um único conjunto de determinantes morfogenéticos e sinais de crescimento, e cada vez mais provas indicam que conjuntos específicos de sinais moleculares controlam seu desenvolvimento ao longo dos eixos proximodistal e rostrocaudal.

Em um nível superior, os blocos de construção da face se relacionam uns com os outros de maneiras muito específicas, e pistas sobre suas origens e seus relacionamentos podem ser obtidas através da análise de seus suprimentos sanguíneos. Perturbações neste nível geralmente resultam na produção de anomalias craniofaciais, e a compreensão dos elementos fundamentais da morfogênese facial é crucial para abordagens cirúrgicas racionais a estas malformações.

As estruturas da face e das mandíbulas são originárias de vários primórdios que circundam a depressão do estomodeu de um embrião humano com 4 a 5 semanas de idade (Fig. 14.6). Estes primórdios consistem no seguinte: uma **proeminência frontonasal** ímpar; um par de **processos nasomedial** e **nasolateral**, que são componentes do primórdio olfativo (nasal) em forma de ferradura; e um par de **processos maxilares** e **proeminências mandibulares**, ambos componentes dos primeiros arcos faríngeos. A mandíbula superior contém uma população mista de células da crista neural derivadas do prosencéfalo e do mesencéfalo, enquanto a maxila inferior contém células mesenquimais derivadas da crista neural do mesencéfalo e do rombencéfalo (rombômeros 1 e 2). A morfologia específica de elementos esqueléticos faciais é determinada por sinais transmitidos do endoderme da faringe para o ectoderme facial e, em seguida, para os precursores da crista neural dos ossos faciais. Zonas estreitas de endoderme faríngeo controlam a morfogênese de partes específicas do esqueleto da face inferior. A sinalização de FGF-8 do ectoderme facial desempenha um papel-chave no modelamento do esqueleto facial.

Outro fator que influencia fortemente a forma facial é a capacidade de resposta dos vários processos faciais às vias de sinalização **Wnts**. Em muitas estruturas em desenvolvimento, a sinalização Wnt estimula a proliferação celular, que aumenta a massa dessa estrutura. No desenvolvimento facial, espécies com uma face média alongada (p. ex., o bico das aves) têm uma zona de linha média responsiva à Wnt no processo

frontonasal. Outras espécies (p. ex., seres humanos) que têm faces planas, mas amplas, apresentam regiões de responsividade a Wnt nos processos maxilar e mandibular, apoiando assim o crescimento lateral na face.

O processo frontonasal é uma estrutura proeminente nas fases mais precoces do desenvolvimento facial, e a sua formação é o resultado de um sistema de sinalização extremamente sensível que se inicia com a síntese de **ácido retinoico** em uma região do ectoderme localizada opostamente ao prosencéfalo e continua com a ação do shh produzido pelo prosencéfalo ventral. A ação do shh, através da mediação da onda mais rostral de células da crista neural, é a base para o estabelecimento da zona ectodérmica frontonasal, localizada nas pontas dos processos nasomediais (p. 298). As moléculas de sinalização (FGF-8 e shh) que emanam dessa zona estimulam a proliferação de células no mesênquima da crista neural do processo frontonasal. Na ausência de tal sinalização, a morte celular na região aumenta, e a proliferação celular diminui, resultando em vários defeitos da face mediana (ver [Correlação Clínica 14.1](#)). O ácido retinoico é incomum, de modo que tanto quantidades deficientes quanto excessivas podem causar defeitos muito semelhantes. Da 4ª a 5ª semana, o processo frontonasal é uma estrutura dominante no primórdio da face ([Fig. 14.6](#)). Mas com o crescimento subsequente do processo maxilar e dos processos nasomedial e nasolateral, ele se afasta da região oral. O processo nasolateral se desenvolve como resultado da sinalização do FGF proveniente da fosseta nasal.

Correlação clínica 14.1 Malformações da Face e da Região Oral

Lábio Leporino e Fenda Palatina

O lábio leporino e a fenda palatina são malformações comuns, com uma incidência de cerca de 1:1.000 nascimentos (lábio leporino) e 1:2.500 nascimentos (fenda palatina). Existem diversas combinações e graus de gravidade, que vão desde o lábio leporino unilateral até o lábio leporino bilateral com uma fenda palatina total.

Estruturalmente, o **lábio leporino** resulta da falta de fusão dos processos maxilares e nasomedial. Na forma mais completa do defeito, todo o segmento pré-maxilar é separado de ambas as maxilas, resultando em fendas bilaterais que atravessam o lábio e a maxila superior entre os incisivos laterais e os caninos ([Fig. 14.16](#)). O ponto de convergência das duas fendas é o forame incisivo ([Fig. 14.17B](#)). O segmento pré-maxilar geralmente se projeta além dos contornos faciais normais quando vistos lateralmente. O mecanismo frequentemente responsável pelo lábio leporino é a hipoplasia do processo maxilar que impede o estabelecimento do contato entre os processos maxilares e nasomedial.

A **fenda palatina** resulta da fusão incompleta ou da ausência de fusão das lâminas palatinas ([Figs. 14.16B e 14.17](#)). A extensão da fenda palatina varia desde o envolvimento de todo o comprimento do palato, até algo tão pequeno como uma úvula bífida. Como acontece com o lábio leporino, a fenda palatina geralmente é multifatorial. Algumas síndromes cromossômicas (p. ex., a trissomia do 13) são caracterizadas por uma elevada

incidência de fendas. Em outros casos, o lábio leporino e a fenda palatina podem estar ligados à ação de um teratógeno químico (p. ex., medicamentos anticonvulsivantes). Experiências em camundongos demonstraram que a incidência de fenda palatina, após exposição a uma dose de cortisona, está fortemente relacionada com o *background* genético do camundongo. Nos seres humanos, as mutações do Msx-1 estão fortemente associadas à fenda palatina não sindrômica. A maior incidência de fenda palatina no sexo feminino, pode estar relacionada com o fato da fusão das lâminas palatinas em embriões de fêmeas ocorrer cerca de uma semana depois dos embriões machos, prolongando assim o período susceptível.

A base genética e molecular do fechamento normal de palato é complexo. Até o fechamento das partes anterior e posterior do palato opera sob diferentes combinações de interações moleculares. Consequentemente, mais de 300 síndromes genéticas incluem a fenda palatina, como parte do espectro da doença.

Fenda Facial Oblíqua

A fenda facial oblíqua é um defeito raro que ocorre quando o processo nasolateral não consegue se fundir com o processo maxilar, normalmente por consequência da hipoplasia de uma das massas de tecidos (Fig. 14.18A). Esta fenda frequentemente se manifesta como uma fissura revestida por epitélio que vai desde o lábio superior até o canto medial do olho.

Macrostomia (Fenda Facial Lateral)

Uma condição ainda mais rara chamada de **macrostomia** (Fig. 14.18B) resulta da hipoplasia ou da fusão deficiente dos processos maxilares e mandibulares. Como o nome indica, esta condição se manifesta como uma grande boca em um ou em ambos os lados. Nos casos graves, a fissura pode quase atingir as orelhas.

Fenda Labial Mediana

Outra anomalia rara, a **fenda labial mediana**, resulta da fusão incompleta dos dois processos nasomediais (Fig. 14.18C).

Holoprosencefalia

A holoprosencefalia inclui um amplo espectro de defeitos, todos baseados na formação defeituosa do encéfalo anterior (prosencéfalo) e de estruturas cuja formação normal depende de influências do prosencéfalo. Esta condição foi estimada em até 1 em 250 de todos os embriões e 1 em 10.000 nascimentos vivos. O defeito surge no início da gravidez, quando o encéfalo anterior está tomando forma, e os defeitos do cérebro geralmente envolvem estruturas arcoencefálicas (p. ex., o sistema olfatório). Devido à influência do encéfalo em estruturas vizinhas, especialmente a base do crânio, os defeitos primários do prosencéfalo frequentemente se manifestam externamente como malformações faciais, tipicamente uma redução no tecido do processo frontonasal.

Em casos extremos, a holoprosencefalia pode assumir a forma de ciclopia (Fig. 8.18), em que a quase ausência de tecidos das partes superior e do terço médio da face resulta na convergência e na fusão dos primórdios ópticos. Defeitos redutivos do nariz também

podem ser componentes desta condição. O nariz pode estar ausente ou ser representado por uma **probóscide** tubular (ou duas dessas estruturas), algumas vezes localizadas até acima do olho (Fig. 8.18). Os defeitos da linha média do lábio superior também podem ser atribuídos à holoprosencefalia (Fig. 14.18C).

A principal causa de holoprosencefalia ocorre muito cedo no desenvolvimento embrionário, com perturbações na capacidade da placa precordal e do endoderme anterior de secretar *sonic hedgehog (shh)* e outros fatores necessários para a indução e o desenvolvimento precoce do prosencéfalo ventral. Na sua ausência, o único campo óptico ou não se divide ou se divide de forma incompleta, e as estruturas do prosencéfalo ventral não se desenvolvem. Isto também se reflete em uma crista neural rostral reduzida, que proporciona a base celular para a formação da maior parte das estruturas do terço médio da face. Mesmo no início do desenvolvimento, perturbações nos níveis da proteína morfogenética óssea (BMP), muitas vezes causadas por desequilíbrios nos inibidores de BMP, podem influenciar a formação inicial do prosencéfalo e levar à holoprosencefalia.

Muitos casos de holoprosencefalia (p. ex., a **síndrome de Meckel**, que inclui o lábio leporino na linha média, a ausência ou hipoplasia do bulbo olfatório e anormalidades nasais) podem ser atribuídos a causas genéticas. A síndrome de Meckel é uma condição autossômica recessiva. Vários tipos de holoprosencefalia hereditária resultam de mutações do gene para *shh*, que normalmente induz a formação de várias estruturas da linha média do prosencéfalo. A exposição a um excesso de ácido retinoico, o que provoca uma desregulação dos genes na via do *shh*, também provoca holoprosencefalia em animais de laboratório e, possivelmente, em seres humanos. A maioria dos casos de holoprosencefalia parece ser multifatorial, embora se suspeite que o consumo de álcool materno durante o primeiro mês de gravidez seja uma das principais causas desta condição. De 1% a 2% dos recém-nascidos de mães diabéticas podem desenvolver algum grau de holoprosencefalia. As trissomias dos cromossomos 13 e 18 são comumente associadas à holoprosencefalia.

Displasia Frontonasal

A displasia frontonasal engloba diversas malformações nasais que resultam do excesso de tecido no processo frontonasal. O espectro de anomalias geralmente inclui uma ponte nasal larga e **hipertelorismo** (uma distância excessiva entre os olhos). Em casos muito graves, as duas narinas externas são separadas, muitas vezes por vários centímetros, e pode ocorrer a formação de lábio leporino mediano (Fig. 14.19).

Os processos maxilar e mandibular têm sido tradicionalmente considerados como sendo derivados do primeiro arco faríngeo. Pesquisas mais recentes têm sugerido que, embora algumas das células que formam o processo maxilar surjam a partir do primeiro arco, muitas células mesenquimais do processo maxilar não são derivadas do primeiro arco, mas sim de outras áreas da crista neural craniana. Como essas células estão integradas em uma estrutura unificada e o que controla a morfogênese específica delas são dados ainda não determinados.

Como acontece com os brotos dos membros, o crescimento da proeminência frontonasal e dos processos maxilar e mandibular depende de interações mesenquimais-ectodérmicas. Diferentemente do que ocorre nos membros, no entanto, o sistema de sinalização (FGF e shh) está concentrado no ectoderme apical destes processos, onde ele pode atuar como um organizador morfogenético e um estímulo para o crescimento mesenquimal do primórdio facial. O gene homeobox *Msx-1* é expresso no mesênquima que se prolifera rapidamente nas pontas do primórdio facial. A comparação com a expressão de *Msx-1* na região subectodérmica do membro (p. 200) sugere que mecanismos similares operam no crescimento dos membros e do primórdio facial. Os genes *Hox* não são expressos no primeiro arco, e a presença de **Otx-2** distalmente, juntamente com a ausência de genes *Hox* proximalmente, fornece a base molecular para o desenvolvimento do primeiro arco.

A subdivisão do primeiro arco em regiões maxilar e mandibular é controlada em grande parte pela **endotelina-1**. Expressa na extremidade distal (ventral) do arco, a endotelina-1 reprime efetivamente a expressão local de genes, tais como *Dlx-1/2*, que estão profundamente envolvidos na formação da maxila proximal. Distalmente, a endotelina-1 promove a expressão de genes distais, como *Dlx-5/6* e os seus alvos abaixo (*Hand-2* e *Gooseoid*), que padronizam a mandíbula. Em um nível dorsoventral intermediário dentro do primeiro arco, a endotelina-1 estimula a expressão de *Barx-1*, que é um determinante principal na formação da articulação mandibular. Quando a *endotelina-1* é mutada ou inativada, a mandíbula se transforma em uma estrutura semelhante à maxila. Se a endotelina-1 for expressada excessivamente na parte proximal do primeiro arco, a futura maxila se transforma em uma mandíbula. Este efeito é transmitido através da ativação de *Dlx-5/6* (veja posteriormente). Na parte proximal (dorsal) do primeiro arco, a influência da endotelina-1 é reduzida, e os genes padronizantes ativos estabelecem as bases para a formação tanto da maxila quanto dos ossos da orelha média (martelo, bigorna e anel timpânico).

Apesar da aparência relativamente inexpressiva do processo mandibular primordial (primeiro arco faríngeo), os eixos mediolateral (oral-aboral) e proximodistal estão bem especificados. Este reconhecimento tem uma importância clínica considerável, porque números crescentes de mutantes genéticos são conhecidos por afetar apenas certas regiões do arco, tais como a ausência das estruturas distais (linha média adulta) *versus* as estruturas proximais. A região média (oral), do processo mandibular, que parece ser o condutor do crescimento mandibular, responde a sinais epiteliais locais (FGF-8), estimulando a proliferação do mesênquima subjacente através da mediação de *Msx-1*, semelhante à região subectodérmica do broto do membro. O crescimento das maxilas é influenciado por vários fatores de crescimento, especialmente as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), que, em fases diferentes, são produzidas tanto no ectoderme quanto no mesênquima e podem ter efeitos muito diferentes. Experimentos com embriões de aves têm mostrado que o aumento da expressão de **BMP-4** no mesênquima do primeiro arco resulta na formação de um bico muito mais maciço do que nos embriões normais.

A organização proximodistal do arco é refletida por padrões de expressão aninhados

do fator de transcrição **Dlx** (o equivalente em mamíferos do *distalless* em *Drosophila*) ao longo do arco. Os parálogos Dlx-3 e Dlx-7 (Dlx-4) são expressos mais distalmente, a expressão de Dlx-5 e Dlx-6 se estende mais proximalmente, e a expressão de Dlx-1 e Dlx-2 se estende ainda mais proximalmente. Em camundongos, apenas Dlx-1 e Dlx-2 são expressos no processo maxilar. Embora os mutantes de genes individuais *Dlx* produzam anomalias mínimas, camundongos nos quais o *Dlx-5* e o *Dlx-6* foram inativados se desenvolveram com uma transformação homeótica da mandíbula inferior distal em maxila superior. Parece que *Dlx-5* e *Dlx-6*, funcionando em conjunto com a endotelina-1, são genes que controlam o seletor de identidade rostrocaudal dos segmentos distais do primeiro arco faríngeo.

Através de crescimento diferencial entre a 4ª e 8ª semanas (Fig. 14.6), os processos nasomedial e maxilar se tornam mais proeminentes e, finalmente, se fundem para formar o lábio e maxilar superiores (Fig. 14.7). Enquanto isto ocorre, a proeminência frontonasal, que era um tecido proeminente na área limítrofe do estomodeu no embrião de 4ª a 5ª semana de idade, é deslocada à medida que os dois processos nasomediais se fundem. Os processos nasomediais fusionados formam o **segmento intermaxilar**, que é um precursor do (1) **filtro do lábio**, (2) **componente pré-maxilar** do maxilar superior, e (3) **palato primário**.

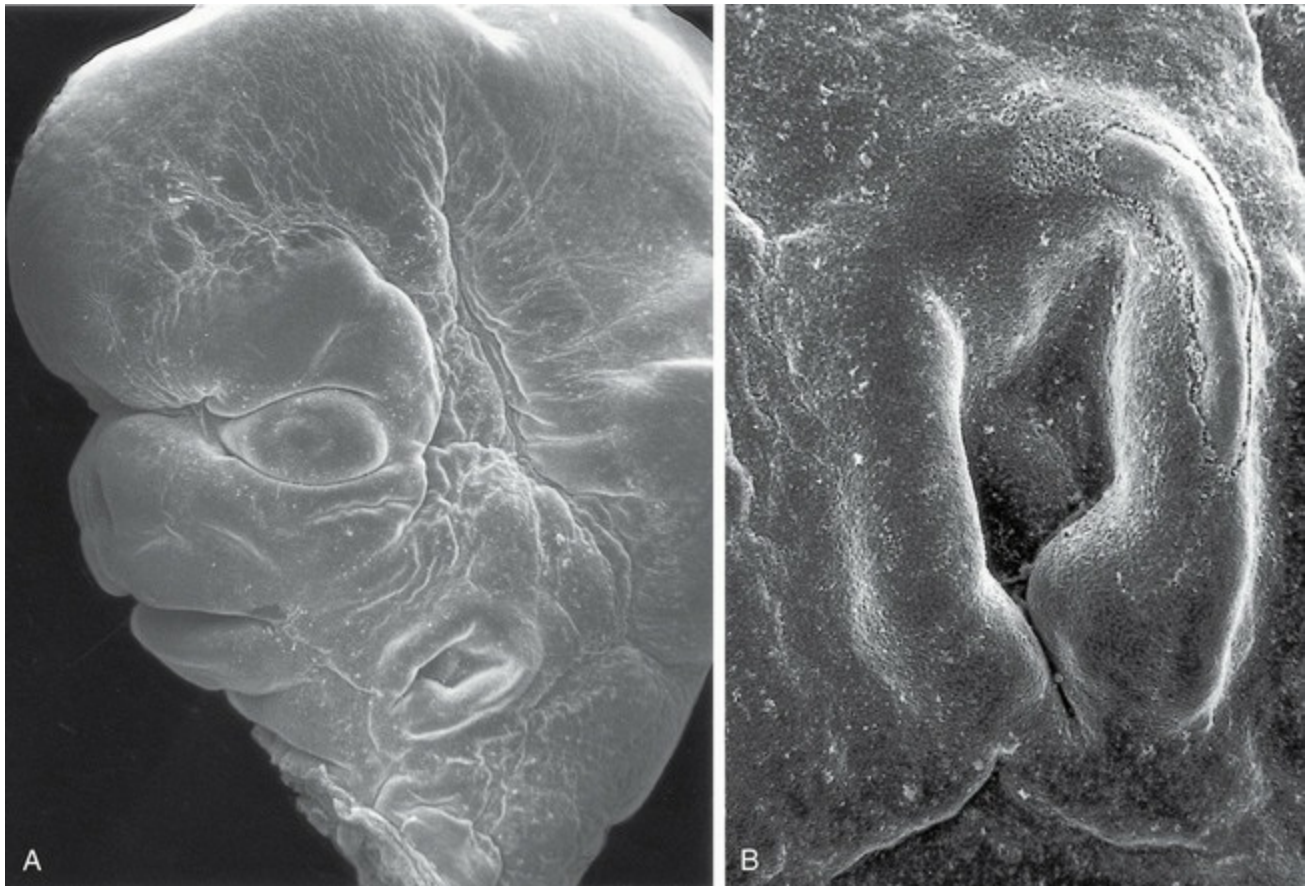


FIG. 14.7 **A**, Micrografia eletrônica de varredura mostrando as características faciais gerais de um embrião humano com 8 semanas de idade. **B**, Maior aumento da orelha, que está localizada no pescoço em **A**. (De Jirásek JE: Atlas of human prenatal morphogenesis, Amsterdam, 1983, Martinus Nijhoff.)

Entre o processo maxilar e o primórdio nasal (processo nasolateral) está localizado um

sulco nasolacrimal (sulco naso-óptico), que se estende até o olho em desenvolvimento (Fig. 14.6). O ectoderme do assoalho do sulco nasolacrimal se espessa para formar um cordão epitelial sólido, o qual se separa do sulco. O cordão epitelial sofre canalização e forma o **duto nasolacrimal**, e perto do olho, o **saco lacrimal**. O duto nasolacrimal se estende desde o canto medial do olho até a cavidade nasal (meato inferior) e, na vida pós-natal, atua como um dreno para o fluido lacrimal. Esta ligação explica por que as pessoas podem ter um corrimento nasal quando choram. Enquanto isso, o processo nasomedial em expansão se funde com o processo maxilar, e ao longo da região do sulco lacrimal, o processo nasolateral se funde com a região superficial do processo maxilar. A região de junção dos processos nasomedial e maxilar é marcada por uma sutura epitelial, chamada de **barbatana nasal**. O mesênquima logo penetra a barbatana nasal, e o resultado é uma união permanente entre os processos nasomedial e maxilar.

A mandíbula inferior é formada de maneira simples. As proeminências mandibulares bilaterais se ampliam, e os seus componentes mediais se fundem na linha média, para formar o ponto da mandíbula. A covinha da linha média que é vista na mandíbula de alguns indivíduos é um reflexo da variação do grau de fusão das proeminências mandibulares. Um bastão cartilaginoso proeminente chamado de **cartilagem de Meckel** se diferencia dentro da mandíbula (Fig. 14.36D). Derivada das células da crista neural do primeiro arco faríngeo, a cartilagem de Meckel constitui a base em torno da qual o osso membranoso (que forma o esqueleto definitivo da mandíbula) é estabelecido. Evidências experimentais indicam que a forma de bastão da cartilagem de Meckel está relacionada com a inibição de uma condrogênese adicional pelo ectoderme circundante. Se o ectoderme presente ao redor da cartilagem de Meckel for removido, são formadas grandes massas de cartilagem, em vez de formar um bastão. Estas propriedades são semelhantes às interações inibitórias entre o ectoderme e a condrogênese nos brotos dos membros. Uma influência tardia no crescimento da mandíbula é a via da polaridade celular planar, o que influencia o crescimento da cartilagem de Meckel. Se esta via for interrompida, a mandíbula não se desenvolve até sua extensão normal. Pouco tempo depois de as estruturas básicas faciais tomarem forma, elas são invadidas por células mesodérmicas associadas ao primeiro e segundo arcos faríngeos. Essas células formam os músculos da mastigação (derivados do primeiro arco, que são inervados pelo nervo craniano V) e os músculos da expressão facial (derivados do segundo arco, que são inervados pelo nervo craniano VII). Ao nível dos músculos individuais, as relações espaço-temporais altamente coordenadas entre as células da crista neural e as células mesodérmicas são muito importantes na determinação das ligações musculares e na forma geral dos músculos.

Embora a estrutura básica da face seja estabelecida entre a 4ª e a 8ª semana, as alterações na proporcionalidade das diversas regiões continuam até bem depois do nascimento. Em particular, o terço médio da face permanece subdesenvolvido durante a embriogênese e no início da vida pós-natal.

Articulação Temporomandibular e Sua Relação com a

Articulação da Mandíbula dos Vertebrados Inferiores

A **articulação temporomandibular** é de considerável importância clínica e interesse evolutivo, representando a articulação entre o côndilo mandibular e a parte escamosa do osso temporal. A articulação temporomandibular, que apareceu filogeneticamente com a evolução dos mamíferos, é uma articulação sinovial complexa rodeada por uma cápsula e contendo um **disco articular** entre os dois ossos. Com base na expressão precoce de Barx-1, esta articulação é formada posteriormente no desenvolvimento, aparecendo primeiro como condensações mesenquimais associadas ao osso temporal e ao côndilo mandibular durante a sétima semana de desenvolvimento. O disco articular e a cápsula começam a tomar forma uma semana depois, e a cavidade articular propriamente dita se forma entre a nona e a décima primeira semanas.

Nos vertebrados inferiores, a mandíbula se abre e se fecha sobre uma articulação entre as porções cartilaginosas do processo mandibular – o **osso articular** no maxilar inferior e **osso quadrado** no maxilar superior, ambos derivados da cartilagem de Meckel. Durante a filogênese, o osso membranoso distal (**osso dentário**) associado à cartilagem de Meckel ganhou maior destaque conforme a musculatura da maxila tornou-se mais maciça. O osso dentário de mamíferos contemporâneos e humanos constitui a maior parte do maxilar inferior, e a cartilagem de Meckel só é vista como um bastão cartilaginoso proeminente dentro do complexo mandibular em formação durante a fase tardia do desenvolvimento embrionário.

Nos mamíferos, ao longo de milhões de anos, a articulação original de abertura da mandíbula tornou-se menos proeminente e foi incorporada na orelha média como o martelo (derivado de osso articular da mandíbula inferior) e a bigorna (derivada do osso quadrado ancestral no crânio). A bigorna se conecta com o estribo (um derivado do segundo arco faríngeo). O **anel timpânico**, um osso derivado da crista neural que circunda e suporta a membrana timpânica, é derivado do **osso angular**, um dos ossos membranares do primeiro arco que se sobrepõe à parte proximal da cartilagem de Meckel.

Formação do Palato

O embrião primordial possui uma cavidade oronasal comum, mas nos seres humanos o **palato** se forma entre a 6ª e a 10ª semana, para separar a cavidade oral da cavidade nasal. O palato é derivado de três primórdios: um **processo palatino mediano** único e um par de **processos palatinos laterais** (Figs. 14.8 e 14.9).

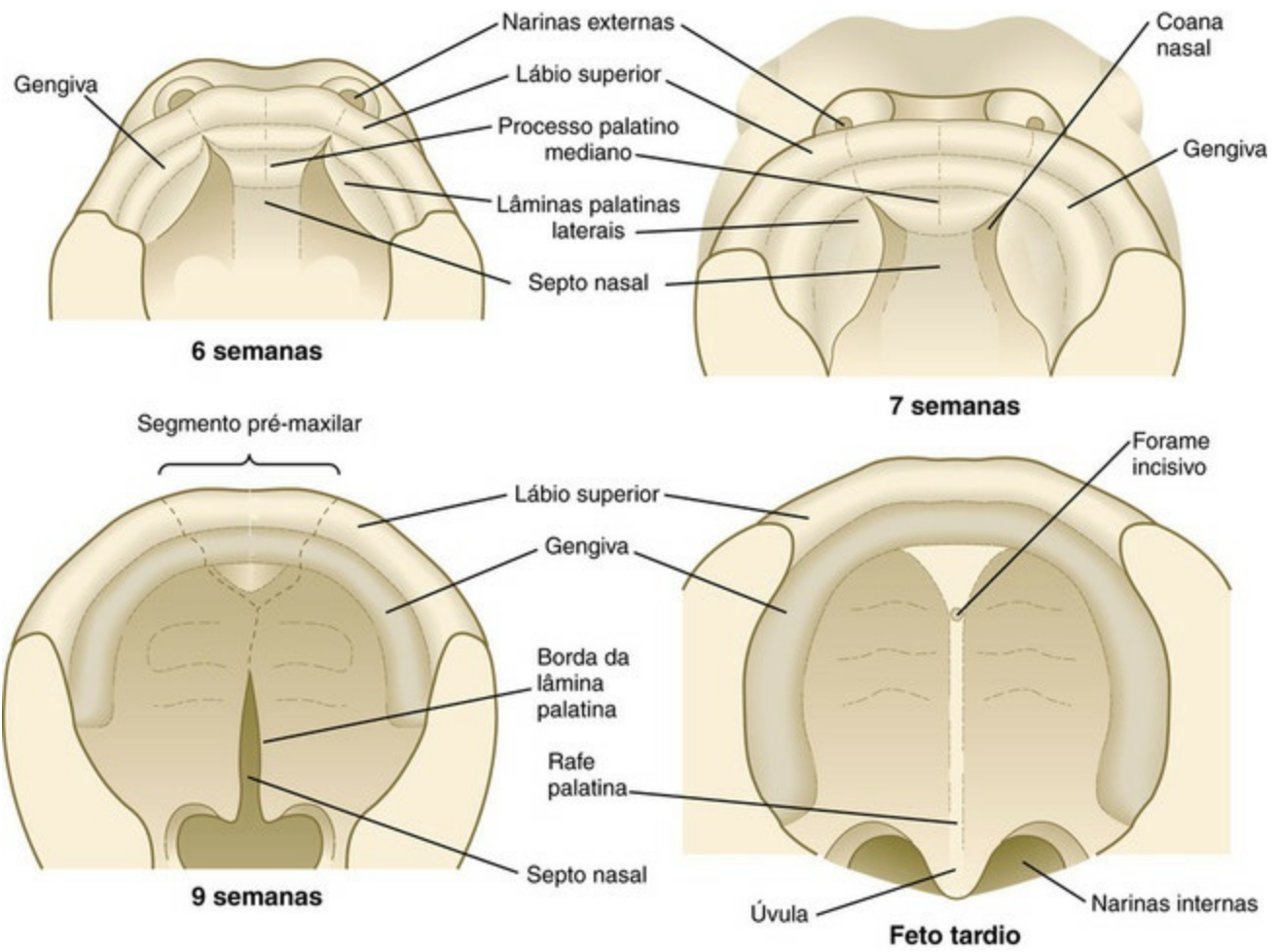


FIG. 14.8 Desenvolvimento do palato visto de baixo.

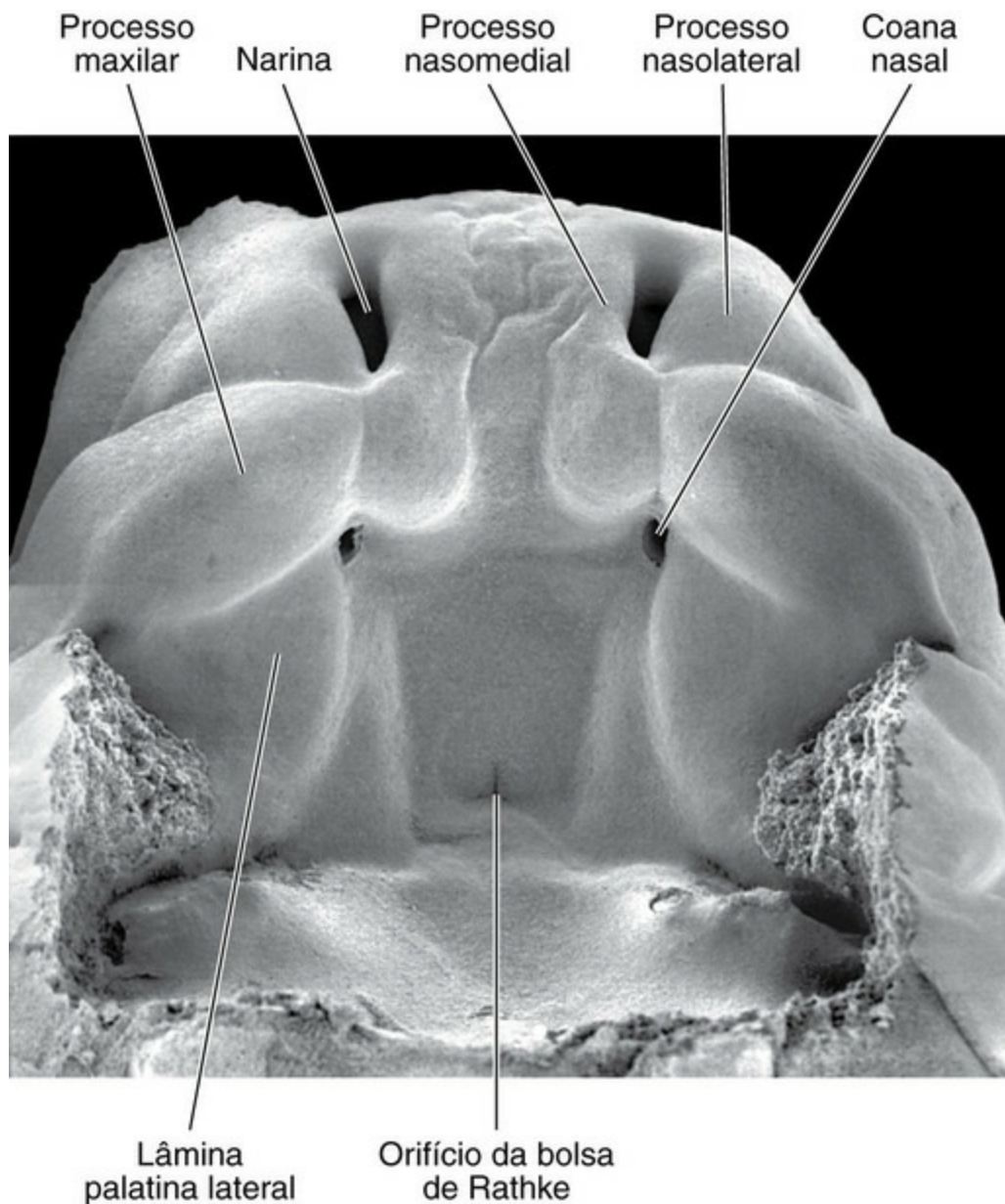


FIG. 14.9 Micrografia eletrônica de varredura de um embrião de 7 semanas.

A mandíbula foi removida e olha-se através do teto da cavidade oronasal. (De Steding G: The anatomy of the human embryo, Basel, 2009, Karger; cortesia de Dr. J. Manner.)

O processo palatino mediano é uma invaginação a partir dos processos nasomediais recém-fundidos. À medida que cresce, o processo palatino mediano forma uma estrutura óssea triangular chamada de **palato primário**. Na vida pós-natal, o componente esquelético do palato primário é conhecido como o **componente pré-maxilar da maxila**. Os quatro dentes incisivos superiores surgem a partir desta estrutura (Fig. 14.10).

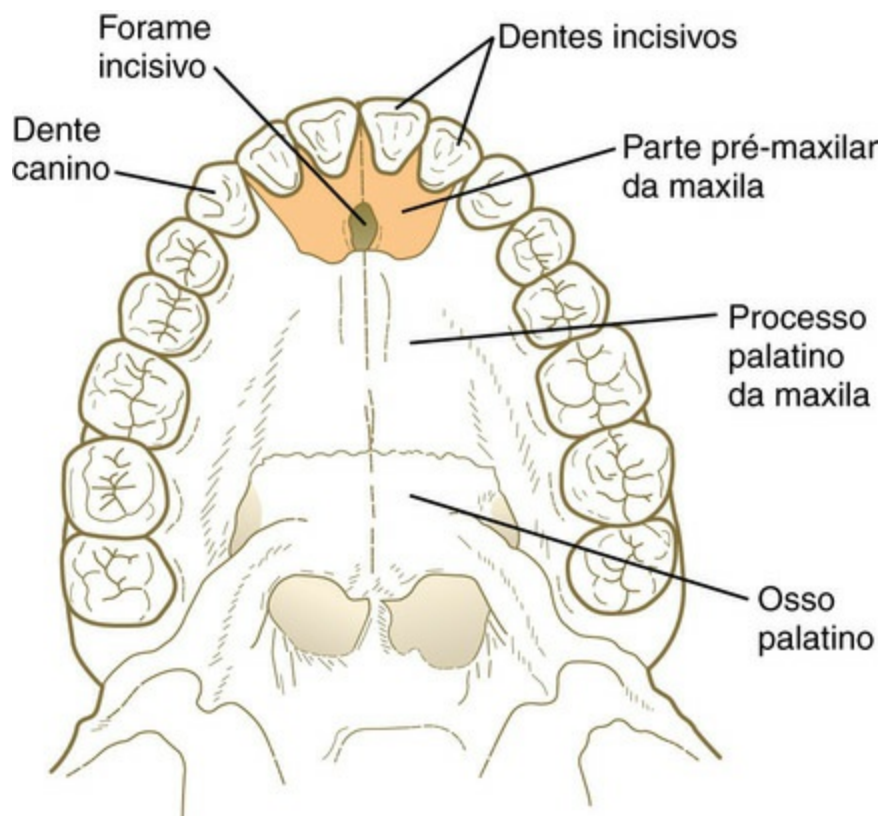


FIG. 14.10 Palato ósseo pós-natal, mostrando o segmento pré-maxilar.

A formação do palato envolve: (1) o crescimento dos processos palatinos, (2) a sua elevação (3), a sua fusão e (4) a remoção da sutura epitelial no local de fusão. Os processos palatinos laterais, que são os precursores do **palato secundário**, aparecem pela primeira vez como protuberâncias dos processos maxilares durante a sexta semana. Em primeiro lugar, eles crescem para baixo em ambos os lados da língua ([Fig. 14.11](#)). Semelhantemente a outros primórdios faciais, a evaginação das lâminas palatinas envolve interações ectodérmico-mesenquimais e fatores de crescimento específicos. O **FGF-10** produzido no mesênquima da lâmina palatina em formação está ligado a um receptor de FGF no ectoderme ([Fig. 14.12](#)). Este processo estimula a liberação de shh do ectoderme. O shh provoca a liberação de **BMP-2** no mesênquima. BMP-2 e **Msx-1**, que interagem com a BMP-4, estimulam a proliferação das células mesenquimais da lâmina palatina e o seu crescimento resultante. Durante a 7ª semana, os processos palatinos laterais (**lâminas palatinas**) se deslocam drasticamente de suas posições ao lado da língua e se orientam perpendicularmente aos processos maxilares. Os ápices destes processos se encontram na linha média e começam a se fundir.

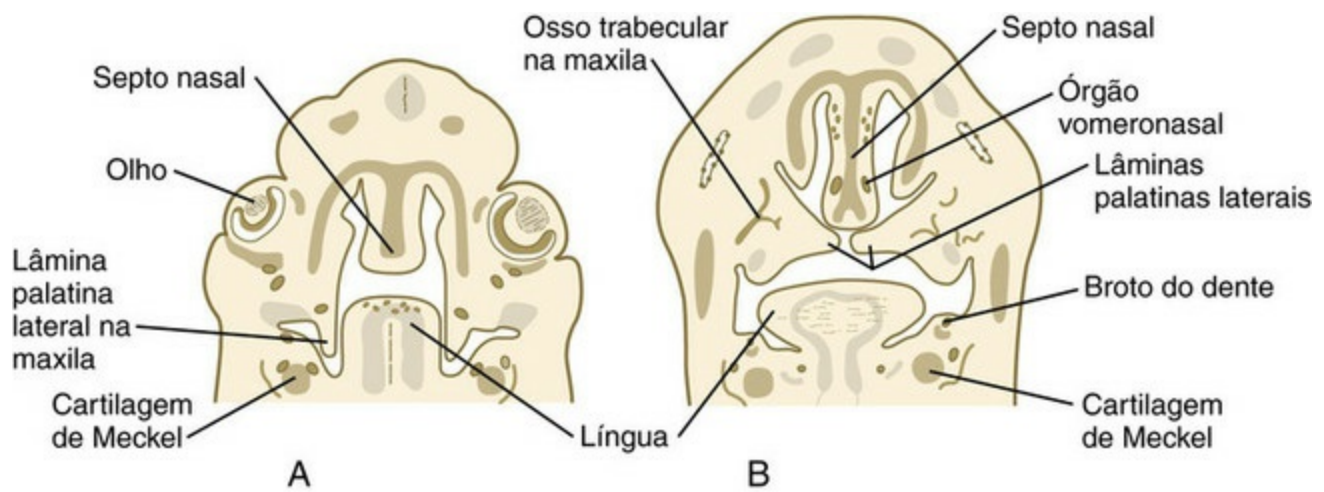


FIG. 14.11 A e B, Cortes frontais através da cabeça humana, mostrando a fusão das lâminas palatinas. (De Patten B: Human embryology, ed 3, New York, 1968, McGraw-Hill.)

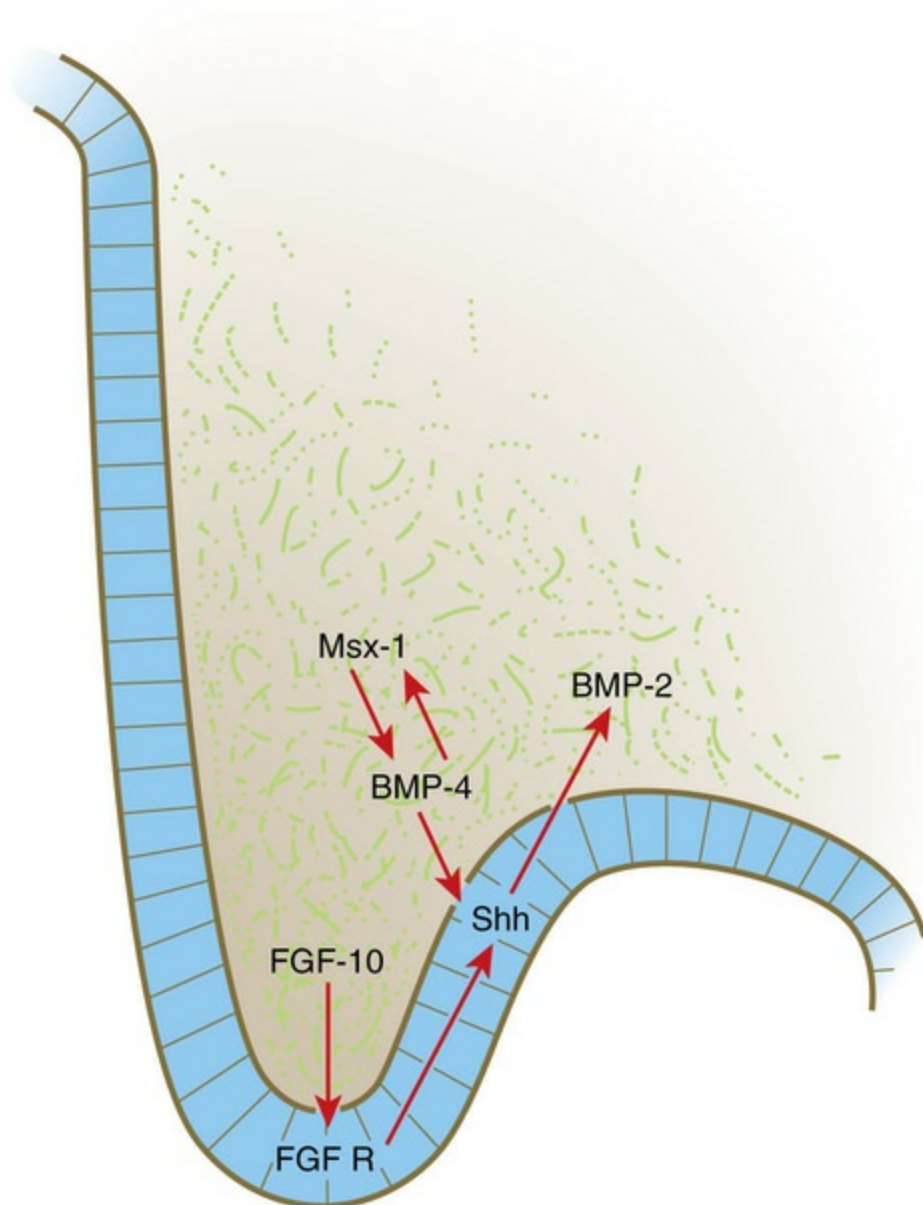


FIG. 14.12 Interações de sinalização importantes no desenvolvimento das lâminas palatinas. BMP, proteína óssea morfogenética; FGF, fator de crescimento de fibroblastos; FGF-R, receptor do fator de crescimento de fibroblastos; Shh, *sonic hedgehog*.

Apesar dos muitos anos de pesquisa, o mecanismo subjacente à elevação das lâminas palatinas ainda permanece obscuro. O inchaço da matriz extracelular das lâminas palatinas parece conferir uma elasticidade que lhes permite se aproximar uma da outra, pouco depois de elas se deslocarem da língua. Pesquisas sugerem que o fechamento rápido das lâminas palatinas é realizado pelo fluxo dos tecidos internos, em vez da reação que aproxima o fechamento das extremidades livres.

Outra estrutura envolvida na formação do palato é o **septo nasal** (Figs. 14.8 e 14.11). Esta estrutura da linha média, que é uma invaginação da proeminência frontonasal, atinge o nível das lâminas palatinas quando estas se fundem para formar o palato secundário definitivo. Rostralmente, o septo nasal é contínuo com o palato primário.

Em nível macroscópico, as lâminas palatinas se fundem na linha média, mas rostralmente elas também se unem ao palato primário. O ponto da linha média onde ocorre a fusão do palato primário com as duas lâminas palatinas é marcado pelo **forame incisivo** (Fig. 14.10).

Devido à sua importância clínica, a fusão dos processos palatinos foi pesquisada intensivamente. Quando os processos palatinos fazem o primeiro contato na linha média, cada um é recoberto completamente por um epitélio homogêneo. Durante o processo de fusão, no entanto, a sutura epitelial da linha média desaparece. O epitélio na superfície nasal do palato se diferencia em um tipo colunar ciliado, ao passo que ele assume a forma pavimentosa estratificada na superfície oral do palato. As questões significativas de desenvolvimento incluem as seguintes:

1. O que provoca o desaparecimento da sutura epitelial mediana?
2. Que sinais resultam nas diversas vias de diferenciação do epitélio em ambos os lados do palato?

O desaparecimento da sutura epitelial da linha média após a aproximação dos processos palatinos envolve vários processos fundamentais do desenvolvimento (Fig. 14.13). Algumas das células epiteliais na sutura de fusão sofrem apoptose e desaparecem. Outras podem migrar para fora do plano de fusão e se inserem no revestimento epitelial da cavidade oral. Além disso, outras células epiteliais sofrem uma transformação morfológica para células mesenquimais. O **fator de crescimento transformante- β 3 (TGF- β 3)** é expresso pelas células ectodérmicas da borda distal dos processos palatinos imediatamente antes da fusão e perde a proeminência logo em seguida. Ele desempenha um papel importante na estimulação da apoptose de células epiteliais na bainha de fusão. Em camundongos TGF- β 3-mutantes, as proeminências palatinas laterais se aproximam na linha média, mas a sutura epitelial não desaparece, e os camundongos desenvolvem fendas palatinas isoladas.

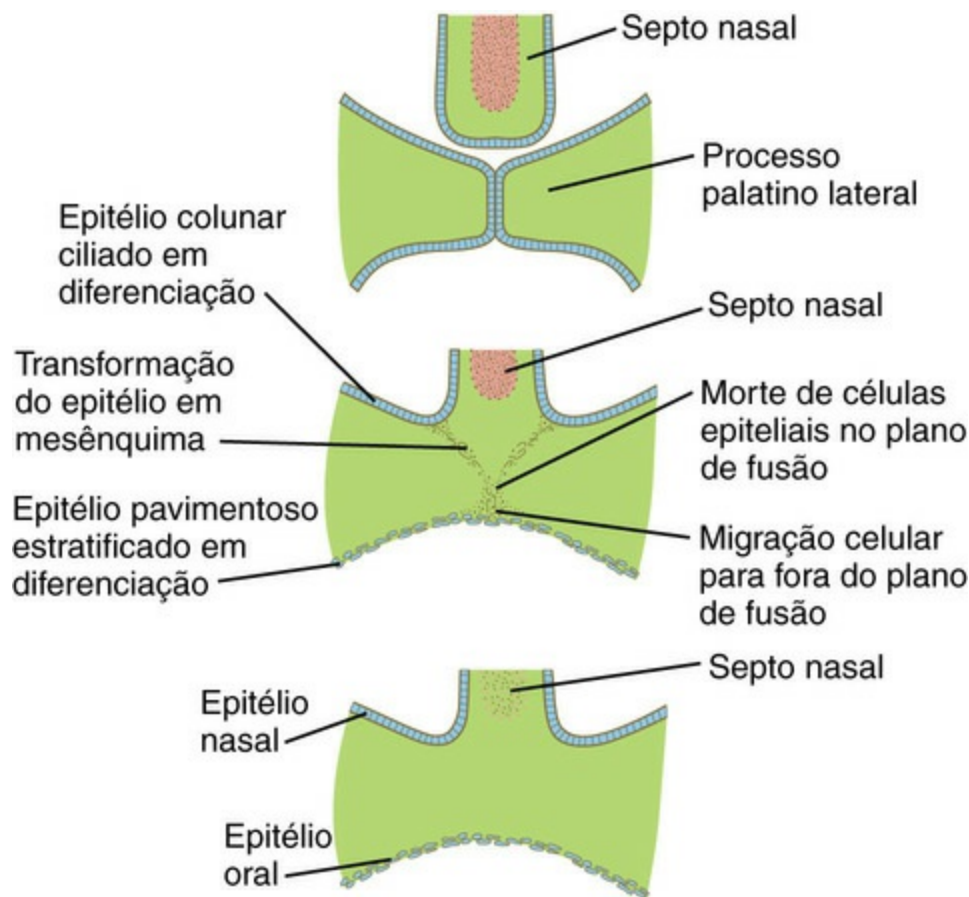


FIG. 14.13 Processos do desenvolvimento associados à fusão das lâminas palatinas e do septo nasal.

Experimentos envolvendo culturas *in vitro* de um único processo palatino de várias espécies demonstraram claramente que todos os aspectos da diferenciação epitelial (morte celular na linha média e vias distintas de diferenciação nas superfícies oral e nasal) podem ocorrer na ausência de contato com processo palatino oposto. Estas diferentes vias de diferenciação não são intrínsecas ao epitélio regional, mas elas são mediadas pelo mesênquima derivado da crista neural subjacente. O mecanismo desta especificação regional do epitélio ainda é pouco compreendido. De acordo com um modelo, o mesênquima subjacente produz fatores de crescimento que influenciam a produção e a distribuição regional de moléculas de matriz extracelular (p. ex., colágeno tipo IX). A forma como estes eventos são recebidos e interpretados pelas células epiteliais é desconhecida.

Formação do Nariz e Sistema Olfatório

O sistema olfatório humano se torna visível, pela primeira vez, ao final do primeiro mês, como um par de **placoides nasais** ectodérmicos espessado localizado na face frontal da cabeça (Fig. 14.14A). Semelhantemente à formação dos placoides do cristalino, a formação dos placoides nasais requer a expressão de **Pax-6** e a ação de retinoides produzidos no prosencéfalo. Na ausência da expressão de Pax-6, nem os placoides nasais nem os placoides do cristalino se formam. Os placoides nasais se originam a partir da borda anterolateral da placa neural, antes do seu fechamento.

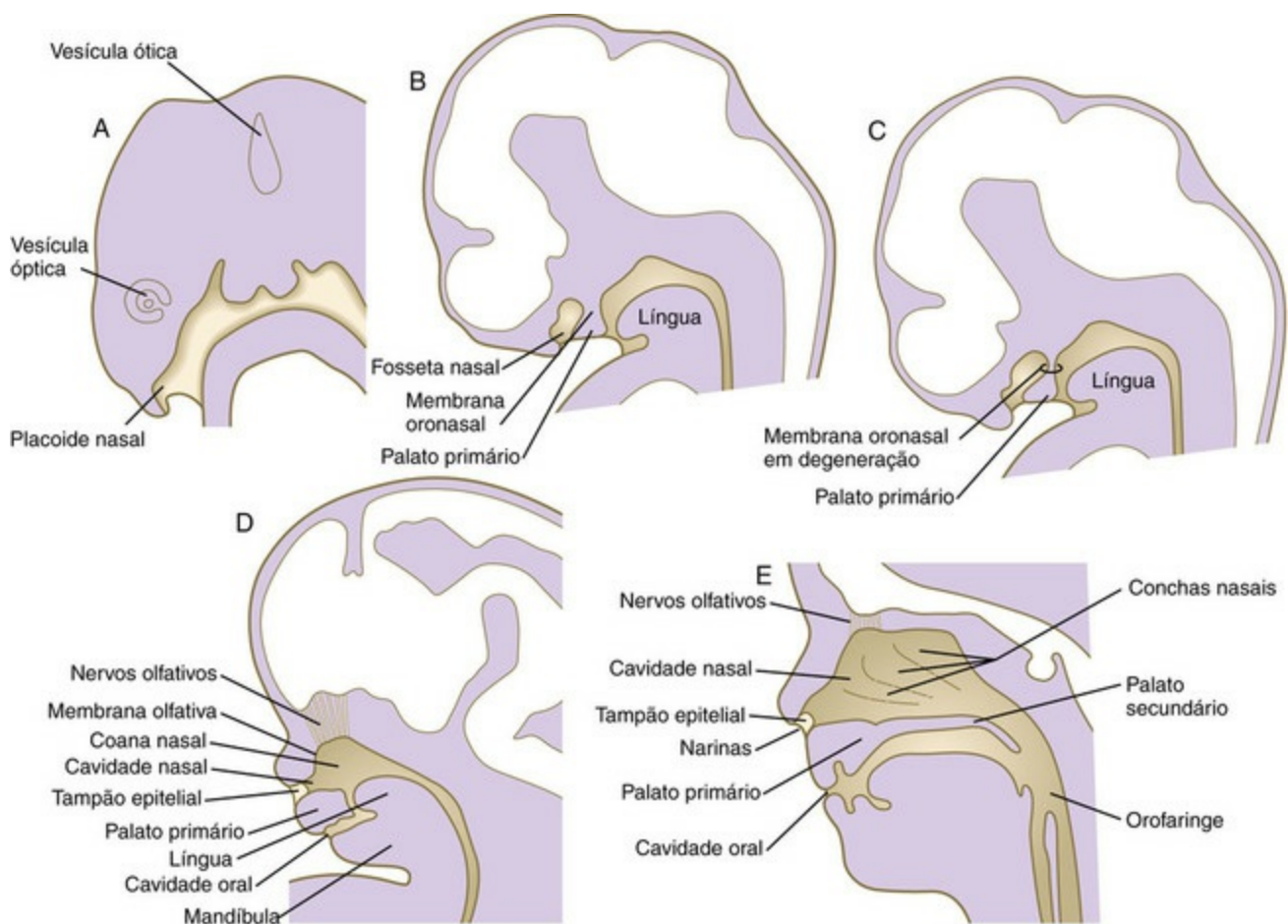


FIG. 14.14 Cortes sagitais através das cabeças de embriões com ênfase especial no desenvolvimento das cavidades nasais.

A, Com 5 semanas. **B**, Com 6 semanas. **C**, Com 6½ semanas. **D**, Com 7 semanas. **E**, Com 12 semanas.

Logo após a sua formação, os placoides nasais formam uma depressão na superfície (as **fossas nasais**) cercada por elevações em forma de ferradura de tecido mesenquimal, com as extremidades abertas voltadas para a futura boca (Fig. 14.6). Os dois membros das elevações mesenquimais são os **processos nasomedial** e **nasolateral**. A formação dos processos nasais espessados depende da produção de **FGF-8**, estimulada por retinoides, que estimula a proliferação das células mesenquimais dentro dos processos nasais. A fonte destes retinoides é o próprio epitélio da fosseta nasal. Entretanto, a produção de retinoides pelo prosencéfalo diminui. Como consequência, a proeminência frontonasal, que depende dos retinoides do prosencéfalo para dar suporte à proliferação de suas células mesenquimais, é reduzida. Como o primórdio nasal se funde em direção à linha média durante a sexta e a sétima semanas, os processos nasomediais formam a ponta e a crista do nariz, juntamente com parte do septo nasal, e os processos nasolaterais formam as asas (**aletas**) do nariz. O processo frontonasal contribui para a formação de parte da ponte do nariz.

Enquanto isso, as fossas nasais continuam a se aprofundar em direção à cavidade oral e por si só formam cavidades substanciais (Fig. 14.14). Por volta da metade da sexta semana, apenas uma fina **membrana oronasal** separa a cavidade oral da cavidade nasal. A membrana oronasal se decompõe rapidamente, fazendo com que as cavidades nasais se tornem contínuas com a cavidade oral através de aberturas atrás do palato primário

chamadas de **coanas nasais** (Fig. 14.9). Pouco tempo após a decomposição da membrana oronasal, no entanto, a parte externa da cavidade nasal é bloqueada com um tampão de células epiteliais, que persiste até o fim do quarto mês. Com a fusão dos processos palatinos laterais, a cavidade nasal se alonga consideravelmente, por fim, se comunica com a parte superior da faringe.

Semelhantemente aos outros principais órgãos sensoriais da cabeça, o epitélio de cada fosseta nasal induz o mesênquima da crista neural circunjacente a formar uma cápsula cartilaginosa em torno dela. De uma forma tridimensionalmente complexa, as partes mediais das cápsulas nasais se combinam com mesênquima derivado de uma região mais profunda e mais central da crista neural para formar a linha média do septo nasal e os ossos etmoides. A região lateral da cápsula nasal forma os ossos nasais. Durante o terceiro mês, estruturas em forma de prateleiras chamadas de **conchas nasais** se formam a partir dos ossos etmoidais na parede lateral da cavidade nasal. Estas estruturas aumentam a área de superfície disponível para o condicionamento do ar dentro da cavidade nasal. Ao final da vida fetal e durante vários anos após o nascimento, os seios paranasais se formam como evaginações da parede da cavidade nasal. O tamanho e a forma destas estruturas têm um impacto significativo sobre a forma da face durante o seu período de crescimento pós-natal.

Por volta da sexta a sétima semana, um par de invaginações epiteliais pode ser visto em cada lado do septo nasal próximo ao palato. Se desenvolvendo como invaginações a partir da porção média do placoide nasal, estes divertículos, conhecidos como **órgãos vomeronasais** (Fig. 14.11B), chegando a um tamanho máximo de aproximadamente 6 mm a 8 mm por volta do sexto mês fetal e então começam a regredir, deixando pequenas estruturas císticas. Na maioria dos mamíferos e muitos outros vertebrados, os órgãos vomeronasais, que são revestidos por um epitélio olfativo modificado, permanecem proeminentes e estão envolvidos na olfação de alimentos na boca ou estímulos olfativos sexuais (p. ex., os feromônios).

O epitélio mais dorsal das fossas nasais sofre diferenciação para um epitélio olfativo altamente especializado (Fig. 14.14). A diferenciação do órgão olfatório e do órgão vomeronasal requer a ação do **FGF-8**, que é produzido em uma zona de sinalização que circunda a fosseta nasal. Através de um processo que se inicia no período embrionário e continua ao longo da vida, o epitélio olfativo é capaz de formar neurônios sensoriais bipolares primitivos, que enviam projeções axonais em direção ao bulbo olfatório do cérebro. Precedendo este crescimento axonal, algumas células se libertam deste epitélio e migram para o cérebro. Algumas destas células podem sintetizar um substrato para o crescimento interno dos axônios olfatórios. Outras células que migram do placoide olfatório (especificamente, o primórdio vomeronasal) sintetizam o **hormônio liberador do hormônio luteinizante**, e migram para o hipotálamo, o local de síntese e liberação desse hormônio em adultos. A origem destas células embrionárias no placoide olfativo ajuda a explicar a base para a **síndrome de Kallmann**, que é caracterizada por anosmia e hipogonadismo hipogonadotrófico. As células do placoide olfativo também formam células de suporte (sustentação) e células glandulares da região olfatória do nariz. Evidências fisiológicas mostram que o epitélio olfativo pode ter alguma função na vida

fetal tardia, mas a função olfativa plena não é alcançada até após o nascimento.

Formação das Glândulas Salivares

A partir da sexta semana, as glândulas salivares se originam como espessamentos sólidos em forma de crista do epitélio oral (Fig. 14.15). As extensas mudanças epiteliais na cavidade oral tornam difícil determinar as camadas germinativas de onde se origina o epitélio da glândula salivar. As glândulas parótidas provavelmente são derivadas do ectoderme, enquanto as glândulas submandibular e sublingual parecem ser derivadas do endoderme.

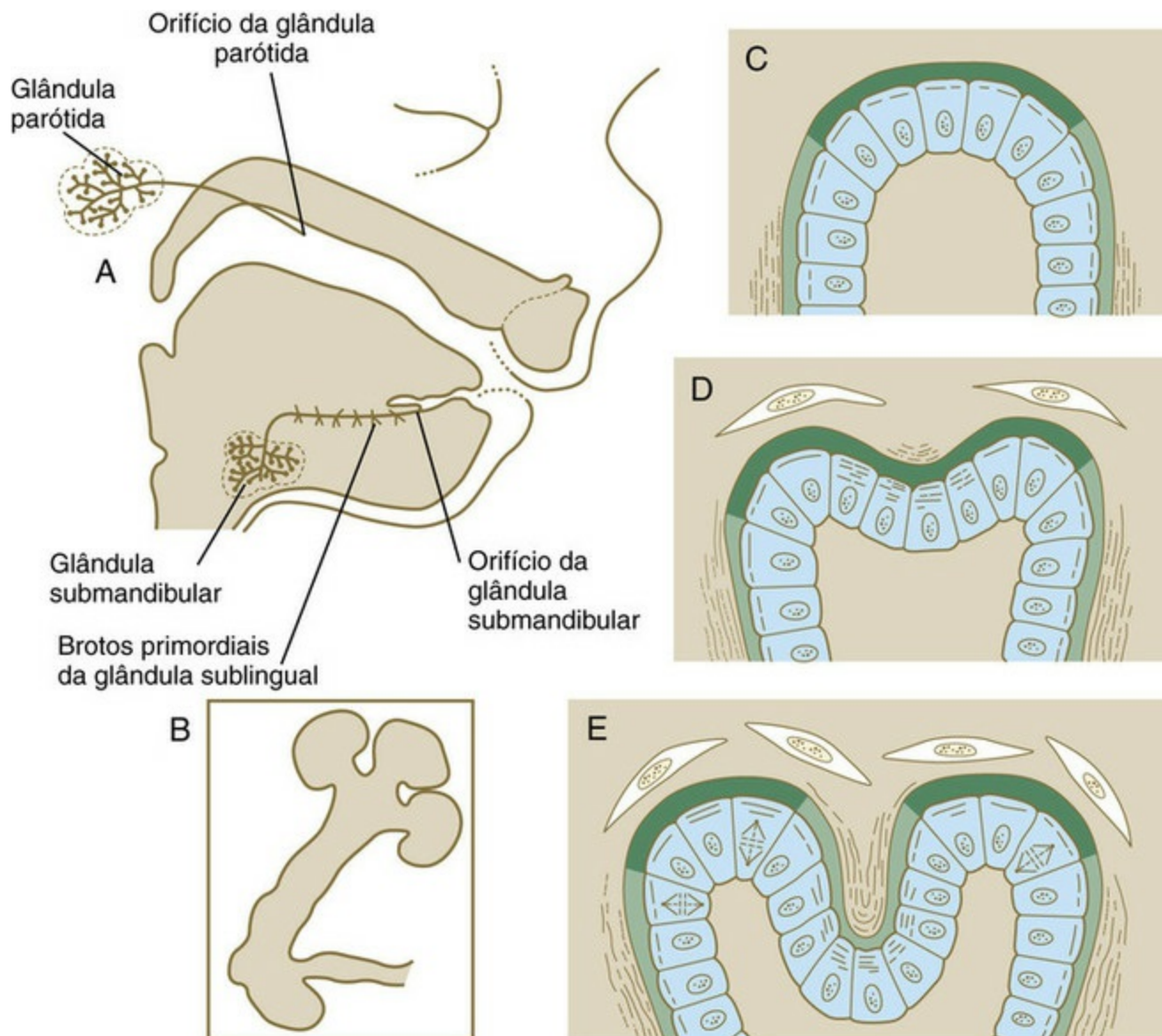


FIG. 14.15 Desenvolvimento das glândulas salivares.

A, Desenvolvimento da glândula salivar em um embrião humano com 11 semanas de idade. **B**, Desenvolvimento do epitélio da glândula salivar *in vitro*. **C**, Acúmulo de glicosaminoglicanos (verde-escuro) recentemente sintetizados na lâmina basal, no final do lóbulo primário. **D**, O início da formação da fenda está associado à contração dos feixes de microfilamentos nos ápices das células epiteliais que revestem a fenda. As fibras de colágeno (*linhas onduladas*) estão alinhadas lateralmente acima do lóbulo e na fenda recém-formada. **E**, Com o aprofundamento da fenda, a síntese de glicosaminoglicanos é reduzida na fenda, e a deposição de colágeno continua. (De **C** a **E** é mostrada a relação entre a deposição de matriz extracelular e a lobulação do primórdio glandular).



FIG. 14.16 **A**, Vistas frontal e lateral de uma criança com fenda labial e palatina bilaterais. Na visão lateral, note como o segmento pré-maxilar está virado para fora. **B**, Fenda labial unilateral e fenda palatina completa. Observe a úvula duplicada na parte de trás da cavidade oral. (Cortesia de A. Burdi, Ann Arbor, Mich.)

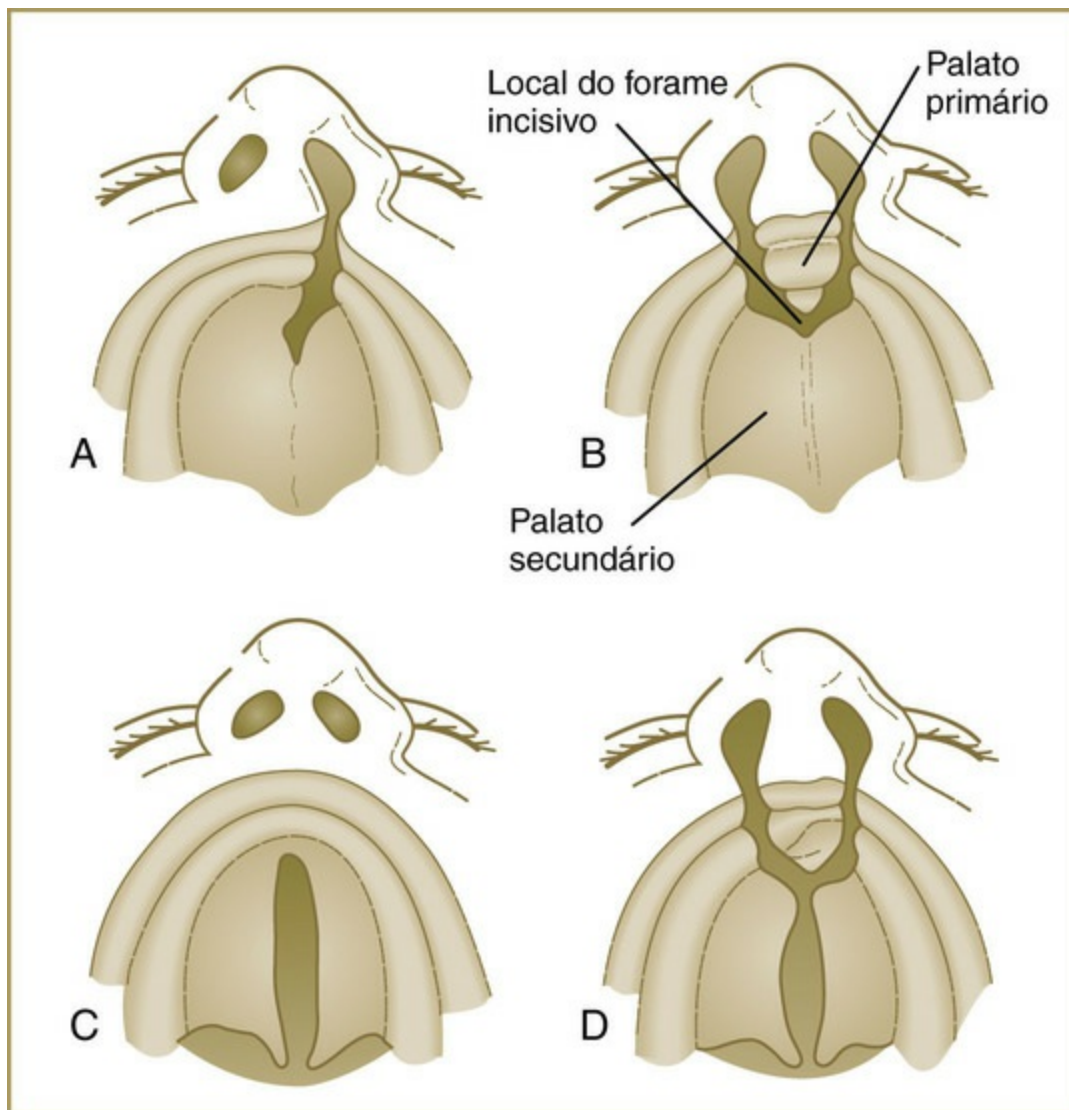


FIG. 14.17 Variedades comuns de fendas labiais e palatinas.

A, Fenda unilateral passando pelo lábio e entre a pré-maxila (palato primário) e palato secundário. **B**, Fendas labiopalatinas bilaterais semelhantes à observada no paciente na [Figura 14.19A](#). **C**, Fenda palatina na linha média. **D**, Fendas labiopalatinas bilaterais contínuas com uma fenda na linha média do palato secundário.

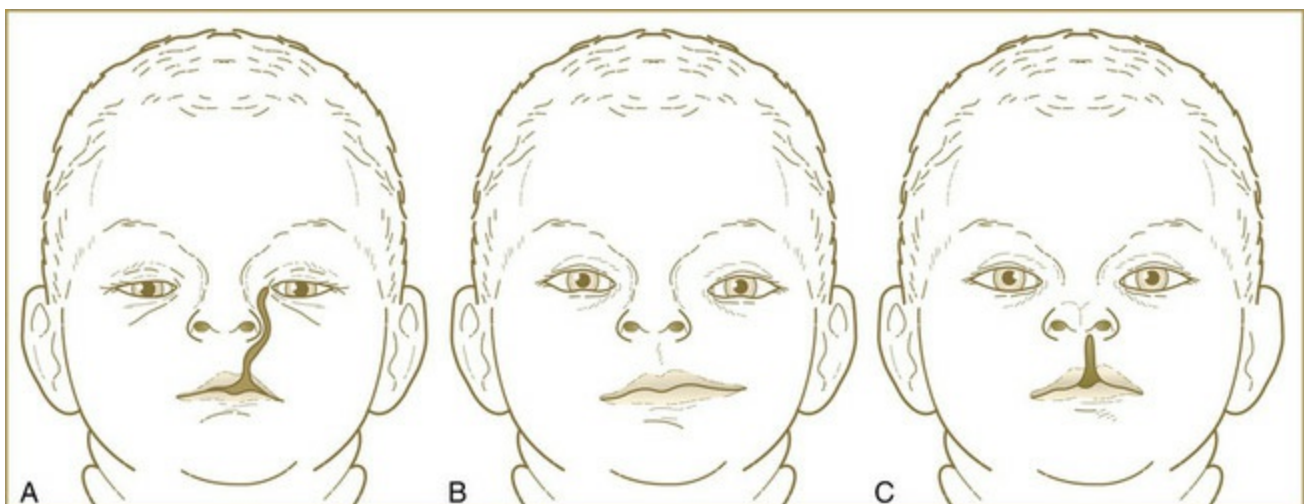


FIG. 14.18 Variedades de fendas faciais.

A, Fenda facial oblíqua combinada com fenda labial. **B**, Macrostomia. **C**, Fenda labial mediana com uma fenda nasal parcial.

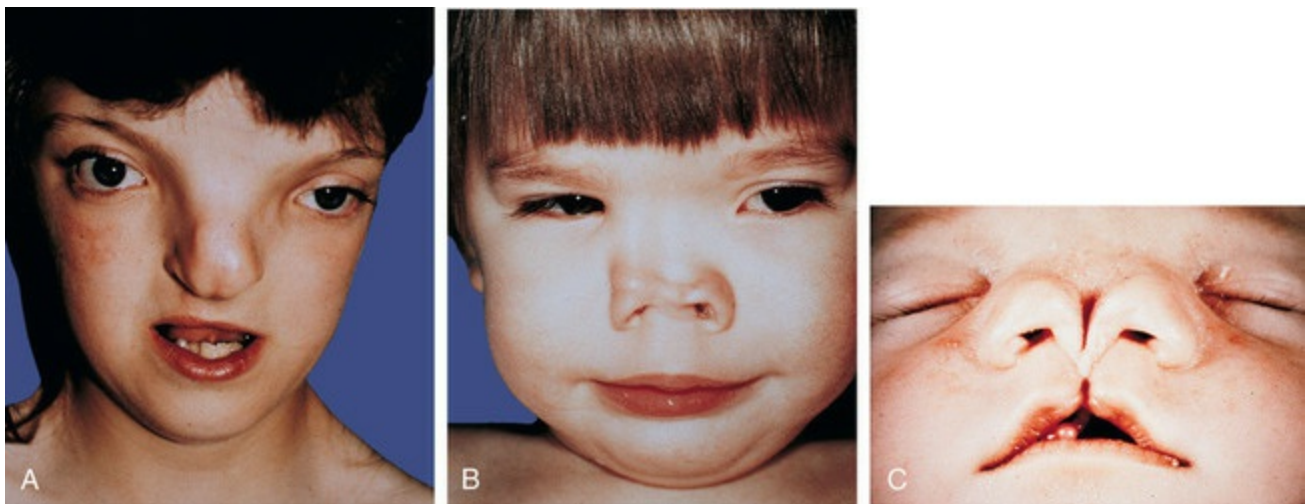


FIG. 14.19 A a C, Graus variáveis de displasia frontonasal. (Cortesia de A. Burdi, Ann Arbor, Mich.)

Assim como acontece com outras estruturas glandulares associadas ao sistema digestório, o desenvolvimento das glândulas salivares depende de uma série contínua de interações epiteliomesenquimais. A ramificação morfogenética das glândulas salivares depende fortemente da sinalização shh atuando nos FGFs. Em contraste com a maioria das outras estruturas glandulares, no entanto, nas quais o shh produzido pelo epitélio atua no mesênquima subjacente, nas glândulas salivares a sequência inteira de sinalização do shh e da resposta do FGF ocorre dentro do epitélio. A lâmina basal que envolve as invaginações epiteliais lobulares iniciais difere em composição, dependendo do potencial de crescimento da região. Em torno da haste e dos sulcos, a lâmina basal contém colágenos dos tipos I e IV e uma proteoglicana de membrana basal-1. Estes componentes não são encontrados nas regiões dos lóbulos que sofrerão um crescimento posterior. Sob a influência do mesênquima circundante, a lâmina basal em regiões de crescimento perde os colágenos e as proteoglicanas que são associados às estruturas estáveis (p. ex., hastes e sulcos).

Além das alterações na lâmina basal, uma ramificação está relacionada com a contração local de microfilamentos ordenados nos ápices das células epiteliais nos pontos de ramificação. O crescimento contínuo nas pontas dos lóbulos das glândulas é estimulado por níveis elevados de atividade mitótica do epitélio e pela deposição de glicosaminoglicanas recém-sintetizadas na área. Durante a organogênese, a inervação parassimpática, agindo através da secreção de acetilcolina, mantém a população de células progenitoras epiteliais. Na sua ausência, a quantidade de brotamento de lóbulos epiteliais é drasticamente reduzida. A diferenciação estrutural e funcional do epitélio da glândula salivar continua ao longo da vida fetal.

Formação dos Dentes

Um dente é uma matriz extracelular altamente especializada que consiste em dois principais componentes – esmalte e dentina – cada um secretado por um epitélio

embrionário diferente. O desenvolvimento dos dentes é um processo altamente orquestrado que envolve interações íntimas entre os epitélios que produzem a dentina e o esmalte. Estendendo um tema comum de desenvolvimento para a dimensão macroscópica, os dentes passam por uma **transição isofórmica**, com a substituição pós-natal dos dentes de leite pelos seus equivalentes adultos permanentes.

Padronização da Dentição

Cada dente humano tem uma morfologia distinta, e cada tipo se forma em uma localização característica. Por muitos anos, praticamente nada se sabia sobre a padronização da dentição, mas a análise de certos tipos de camundongos geneticamente modificados forneceu algumas pistas concretas para a base molecular da padronização dentária. Tanto a arcada dentária total quanto a padronização dentária tomam forma muito cedo no desenvolvimento craniofacial, antes de qualquer indicação evidente da formação de dentes. A expressão de **Pitx-2** (um fator de transcrição relacionado ao bicoide; [Fig. 4.1](#)) esboça todo o primeiro campo dental ectodérmico, e posteriormente o epitélio dos germes dentários individuais. Os genes homeobox *Dlx-1* e *Dlx-2* são expressos no arco maxilar e na parte proximal do arco mandibular. Quando esses dois genes são nocauteados em camundongos, a maxila se desenvolve sem dentes molares, embora molares se desenvolvam na mandíbula. Os dentes incisivos em ambas maxila e mandíbula desenvolvem-se normalmente. Outro gene homeobox, o **Barx-1**, é induzido pelo FGF-8 no ectoderme proximal do processo mandibular, e na formação dos dentes molares em nocauteados ele pode compensar a ausência de *Dlx-1* e *Dlx-2* na mandíbula. O FGF-8 atua proximalmente para restringir *Barx-1* e *Dlx-2* guiando o domínio produtor de molar, e a BMP-4 atua distalmente para ativar *Msx-1* e *Msx-2* na orientação da formação dos dentes incisivos.

Não apenas a localização, mas também o tipo de dente, está sob controle rígido do desenvolvimento. A diferença na morfologia entre um dente incisivo, que possui uma única cúspide, e um dente molar, que contém várias cúspides, está relacionada com o número de nós de esmalte (ver posteriormente) no dente em desenvolvimento. Um exemplo notável do controle molecular da padronização dentária é a conversão dos incisivos em molares em camundongos. Na parte distal do arco mandibular, os sinais da BMP-4 ectodérmica normalmente reprimem a expressão de *Barx-1*, mas quando a sinalização de BMP-4 é inibida pelo implante de esferas de noggin, a expressão de *Barx-1* é induzida no mesênquima dentário, e os dentes incisivos em desenvolvimento são transformados em molares. O fator de transcrição *Islet-1* é expresso apenas no ectoderme da superfície oral na área onde os incisivos se formarão. Em contraste, o **Pitx-1** é expresso apenas na região molar do mesênquima mandibular onde ele atua sobre o fluxo de *Barx-1*.

Os mamíferos têm apenas uma única linha de dentes em cada maxila. Isto é controlado por dois gradientes sobrepostos de polaridade oposta ao longo do eixo lingual-bucal ([Fig. 14.20](#)). No lado bucal da mandíbula, uma elevada concentração de **BMP-4** estimula a expressão de **Msx-1** no mesênquima dentário no processo normal de desenvolvimento do dente, sendo assim responsável pelo desenvolvimento normal dos dentes. No lado

lingual da mandíbula, uma concentração elevada do fator de transcrição **Osr-2** (o equivalente em mamífero do gene “*pair-rule*” de *Drosophila* “*odd-skipped*”; Fig. 4.1) inibe o eixo BMP-Msx e consequentemente a formação do dente nesta área. Quando Osr-2 é inativado, a atividade BMP-4-Msx-1 no lado lingual da maxila não é inibida, e dentes extras se formam no lado lingual da fileira normal de dentes (Fig. 14.20B). A estimulação ou a inibição da função de muitos outros genes envolvidos no desenvolvimento do dente pode também levar à formação de dentes extras, mas estes genes não causam a expansão de toda a arcada dentária tal como *Osr-2*.

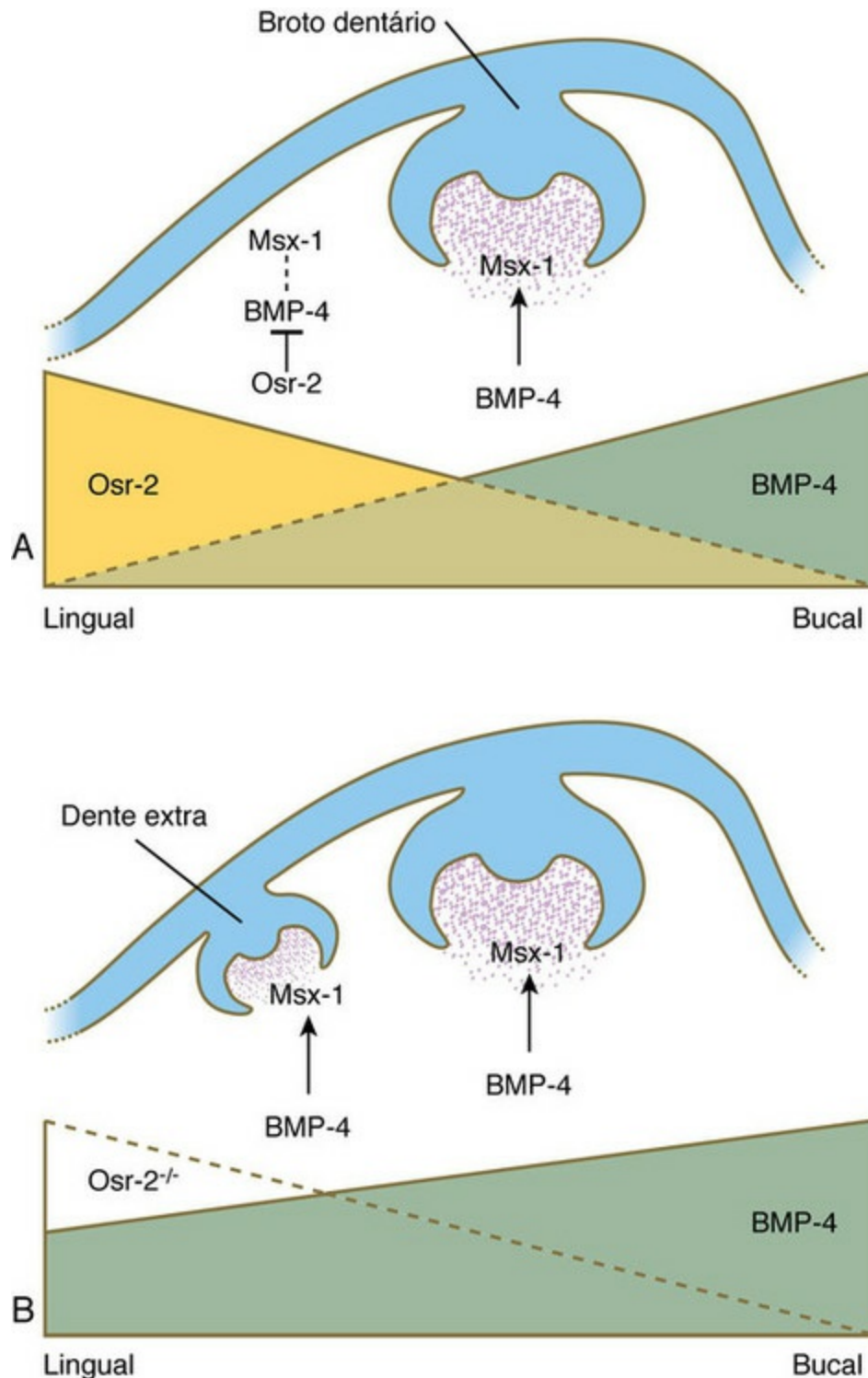


FIG. 14.20 Experimento demonstrando o controle da formação das filas de dentes na cavidade oral.

Normalmente, uma concentração mais elevada de Osr-2 na região lingual suprime a atividade indutora de dente da via da proteína morfogenética óssea-4 (BMP-4)-Msx-1 (**A**). Em mutantes (**B**), a ausência de atividade de Osr-2 permite a formação de uma linha adicional de dentes no lado lingual da linha normal. (Baseado em Cobourne MT e Sharp PT: Semin Cell Dev Biol 21:314-324, 2010.)

Estágios do Desenvolvimento dos Dentes

O desenvolvimento do dente começa com a migração das células da crista neural para as regiões do maxilar e da mandíbula. O ectoderme oral sobrejacente se espessa em faixas em forma de C (**lâminas dentárias**), na maxila e na mandíbula. O aparecimento das lâminas dentárias durante a sexta semana é a primeira manifestação de uma série de interações ectodérmicas- -mesenquimais que continua até que a formação do dente esteja praticamente concluída.

Embora cada dente tenha uma sequência de tempo e uma morfologia específicas de desenvolvimento, determinados estágios de desenvolvimento gerais são comuns a todos os dentes ([Fig. 14.21](#)). Com o crescimento da lâmina dentária no mesênquima da crista neural, primórdios epiteliais dos dentes individuais começam a tomar forma como **brotos dentários**. De acordo com o seu modo interativo de desenvolvimento, os brotos dentários estão associados a condensações de células mesenquimais. O broto de dente logo se expande, passando por uma **fase de capuz** em forma de cogumelo, antes de entrar no **estágio de sino** ([Fig. 14.21D](#)).

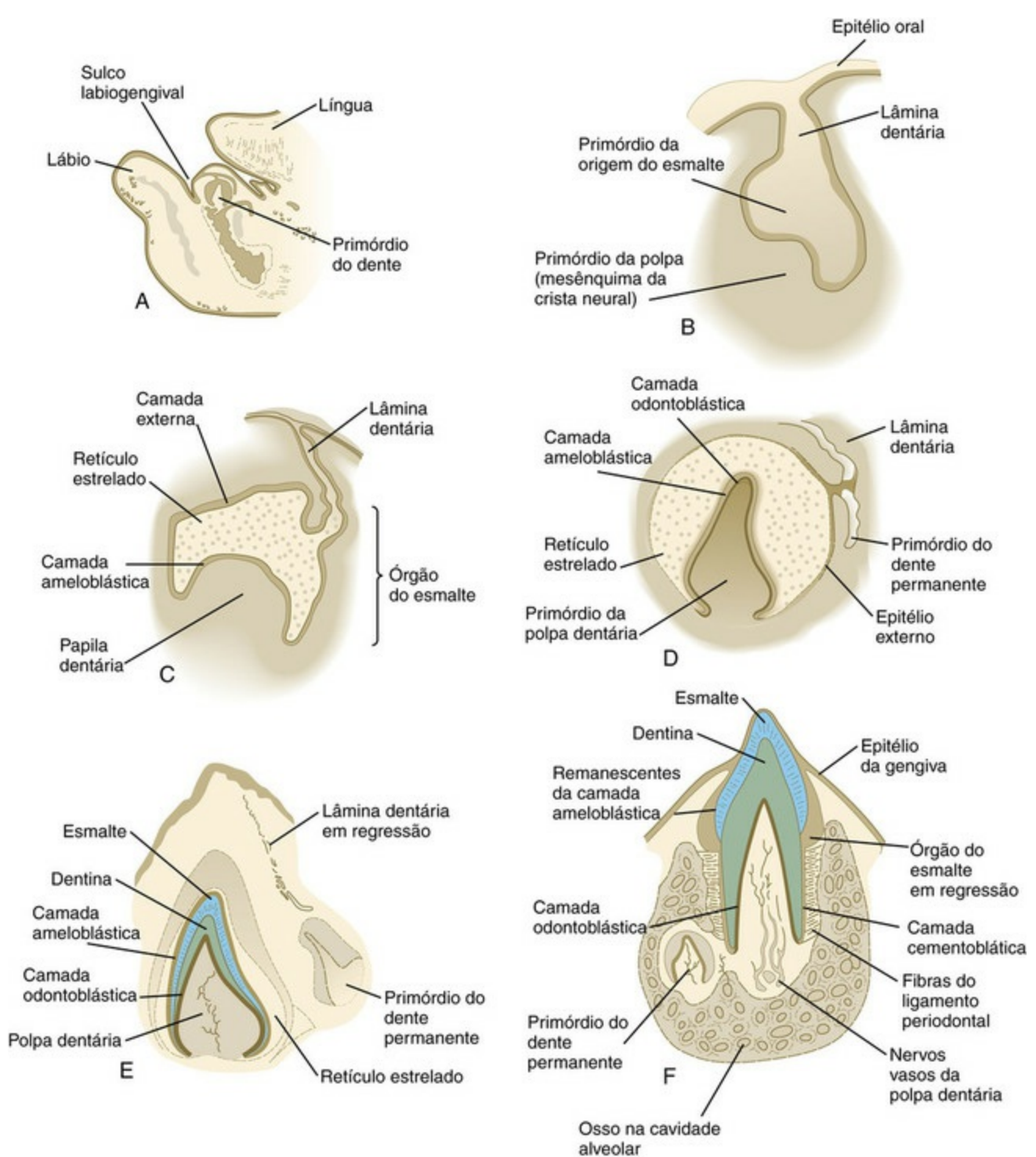


FIG. 14.21 Desenvolvimento do dente decíduo.

A, Corte parassagital através da mandíbula de um embrião humano de 14 semanas de idade, mostrando a localização relativa do primórdio do dente. **B,** Primórdio do dente na fase de broto em um embrião de 9 semanas de idade. **C,** Primórdio do dente na fase de capuz em um embrião de 11 semanas de idade, apresentando o órgão do esmalte. **D,** Primórdio do incisivo central na fase de sino em um embrião de 14 semanas de idade, antes da deposição de esmalte ou dentina. **E,** Incisivo não erupcionado em um feto a termo. **F,** Dente incisivo parcialmente erupcionado mostrando o primórdio de um dente permanente próxima a uma de suas raízes. (Por Patten B: Human embryology, ed 3, New York, 1968, McGraw-Hill.)

No estágio de sino, o primórdio do dente já tem uma estrutura complexa, mesmo que ele ainda não tenha formado nenhum componente do dente definitivo. O componente epitelial, chamado de **órgão do esmalte**, ainda está ligado ao epitélio oral por uma haste irregular da lâmina dentária, que logo começa a se degenerar. O órgão de esmalte é constituído por uma **bainha externa** de epitélio, um **retículo estrelado** tipo mesenquimal

e uma **camada ameloblástica** epitelial interna. Os ameloblastos são as células que começam a secretar o esmalte do dente. A formação inicial de ameloblastos depende das ações do fator de transcrição **Tbx-1**. Na superfície côncava do órgão do esmalte encontra-se uma condensação de mesênquima da crista neural chamada de **papila dentária**. As células da papila dentária opostas à camada ameloblástica transformam-se em células epiteliais colunares chamadas de **odontoblastos** (Fig. 14.22). Estas células secretam a dentina do dente. Anexo à lâmina dentária próximo ao órgão do esmalte encontra-se um pequeno broto do dente permanente (Fig. 14.21E e F). Embora defasado, ele passa pelos mesmos estágios de desenvolvimento do dente decíduo.

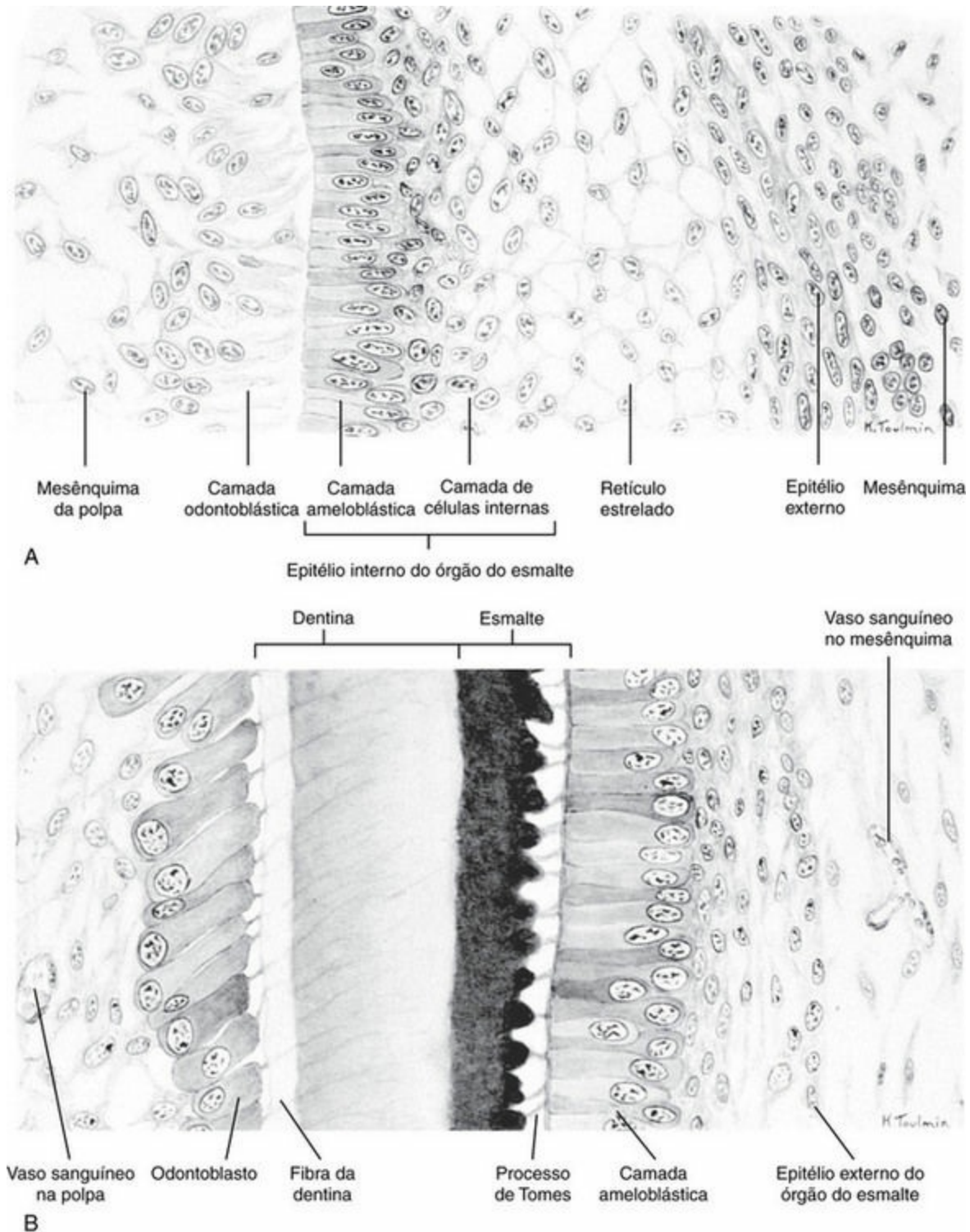


FIG. 14.22 Embriões de porco mostrando a configuração celular do órgão do esmalte e da polpa adjacente do dente em formação antes e depois do início da deposição de esmalte e dentina. **A**, Estágio equivalente a um embrião humano de quatro meses de idade. **B**, Estágio equivalente a um embrião humano de cinco meses de idade. (Por Patten B: Human embryology, ed 3, New York, 1968, McGraw-Hill.)

Posteriormente no estágio de sino, os odontoblastos e ameloblastos começam a secretar precursores da dentina e do esmalte, começando primeiro no futuro ápice do dente. Ao longo de vários meses, a aparência definitiva do dente toma forma ([Fig. 14.21](#)). Entretanto, uma condensação de células mesenquimais se forma em torno do dente em desenvolvimento. As células desta estrutura, chamada de **saco dentário**, produzem componentes especializados de matriz extracelular (**cimento e ligamento periodontal**) que fornecem ao dente uma firme adesão à maxila. Enquanto esses eventos estejam ocorrendo, o dente se alonga e começa a erupcionar através da **gengiva**.

Interações Teciduais no Desenvolvimento Dentário

Os dentes são formados por uma série de interações indutivas. Experimentos de recombinação de tecidos demonstraram que o ectoderme espessado da lâmina dentária inicia a formação do dente. No início do desenvolvimento, ectoderme dentário pode induzir o mesênquima craniano não dentário da crista neural a participar na formação de um dente, mas o mesênquima da crista neural pré-dentário não pode induzir o ectoderme não dentário a formar um dente. Pesquisas sugerem que o fator de transcrição **Lef-1** pode estimular o ectoderme pré-dentário a secretar o **FGF-8**, que induz o mesênquima subjacente a expressar **Pax-9** ([Fig. 14.23](#)). Na ausência da expressão de Pax-9, o desenvolvimento dos dentes não passa da fase de broto. A BMP--2 e a BMP-4, também produzidas pelo ectoderme superficial, inibem a ação do FGF-8. Os pesquisadores têm sugerido que essa inibição é a base para os espaços não formadores de dente entre os dentes em desenvolvimento. Pesquisas mais recentes demonstraram que a inibição lateral através do sistema **Delta/Notch** também está envolvida no espaçamento dentário. Outro fator de transcrição característico induzido no mesênquima abaixo da lâmina dentária espessada é o **Msx-1**.

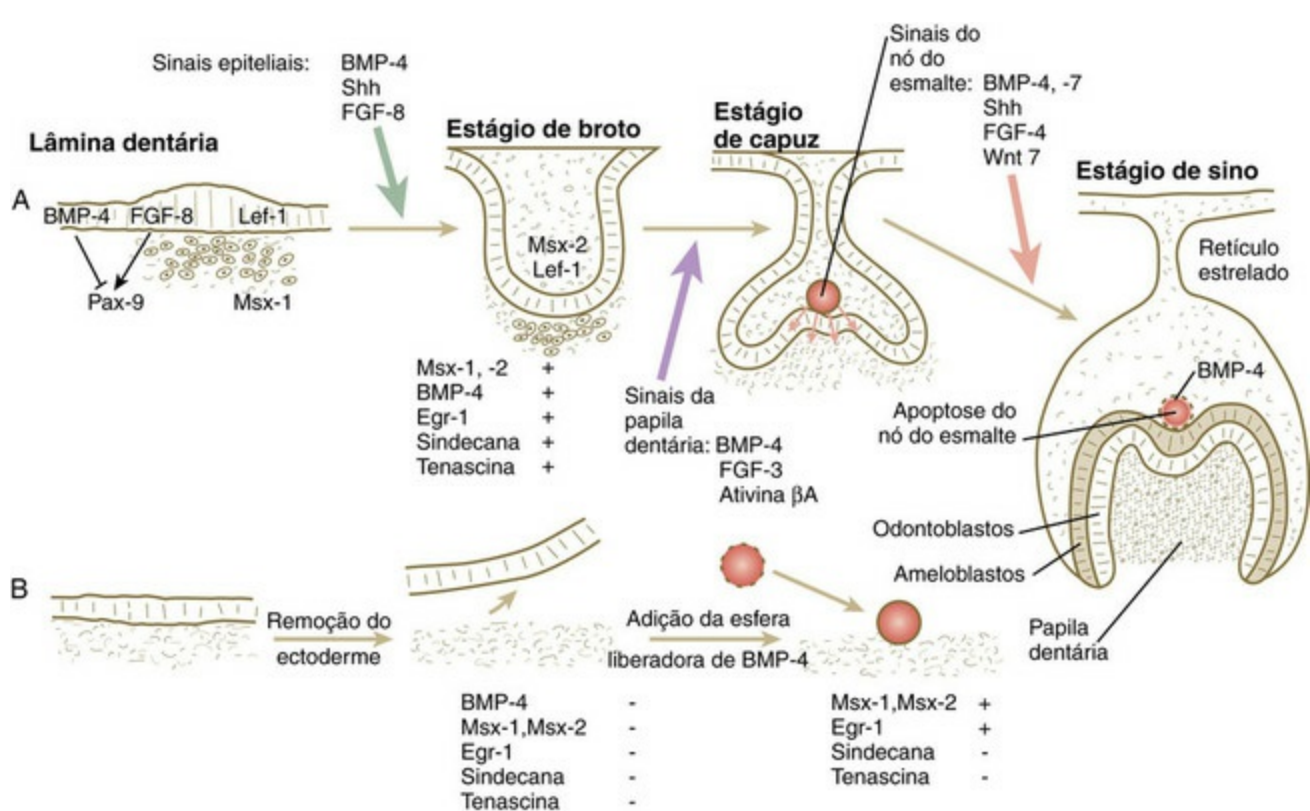


FIG. 14.23 **A**, Interações indutivas durante o desenvolvimento dentário. As moléculas associadas à seta verde representam componentes do sinal do ectoderme da lâmina dentária para o mesênquima da crista neural subjacente; as moléculas associadas à seta violeta são os sinais da papila dentária para o ectoderme sobrejacente; as moléculas associadas à seta rosa são sinais do nó do esmalte para a papila dentária. **B**, Ensaio *in vitro* mostrando que uma esfera liberadora de proteína morfogenética óssea-4 (BMP-4), pode induzir o mesênquima dentário a expressar marcadores específicos (Msx-1, Msx-2 e Egr-1). FGF, fator de crescimento de fibroblastos; Shh, *sonic hedgehog*.

Um pouco mais tarde no desenvolvimento dentário, a BMP-4, em vez de funcionar como um inibidor, atua juntamente com o FGF-8 e o shh para estimular o mesênquima do broto do dente a expressar uma variedade de moléculas características, incluindo as seguintes: os fatores de transcrição **Msx-1**, **Msx-2** e **EGR-1**; as moléculas de matriz extracelular **tenascina** e **sindecana**; e **BMP-4**. Se o ectoderme sobrejacente for separado do mesênquima da crista neural, o mesênquima pré-dentário não se desenvolverá em uma papila dentária, e um dente não se formará. O papel da BMP-4 como um indutor foi demonstrado pela adição de uma pequena esfera embebida em BMP-4 a uma pequena massa de mesênquima pré-dentário cultivado da crista neural (Fig. 14.23B). Sob a influência da BMP-4 liberada da esfera, o mesênquima começou a expressar Msx-1, Msx-2, Egr-1 e BMP-4. No entanto, o mesênquima não produz tenascina e sindecana, mostrando assim que são necessários outros sinais além da proteína BMP-4 para atingir uma resposta indutiva completa.

Com a indução inicial do mesênquima dentário, este se torna o próximo motor principal do desenvolvimento do dente. Sinais indutivos provenientes do mesênquima dentário atuam no ectoderme da saliência dentária, agora levando o broto tardio para o início da fase de capuz. Experimentos de recombinação demonstraram que o mesênquima dentário determina a forma específica do dente. Quando o mesênquima do molar é combinado *in vitro* com epitélio do incisivo, é formado um dente molar, ao passo

que a combinação do mesênquima do incisivo com o epitélio molar resulta na formação de um dente incisivo.

Sob a influência indutiva do mesênquima dentário, agora chamado de **papila dentária**, um pequeno grupo de células ectodérmicas na ponta da papila dentária cessa sua divisão. Esta massa de células, denominada de **nó do esmalte** (Fig. 14.24), serve como um centro de sinalização que regula a forma do dente em desenvolvimento. Através da produção de diversas moléculas de sinalização, incluindo o shh, o FGF-4 e a BMP-2, BMP-4 e BMP-7, o nó do esmalte estimula a proliferação de células no capuz dental para baixo e para longe de si mesmo. Por servir como um ponto fixo neste processo, o nó do esmalte determina o local da ponta de uma cúspide no dente em desenvolvimento. No caso dos dentes molares, os quais têm múltiplas cúspides, são formados nós de esmalte secundários — um para cada cúspide. A localização e o espaçamento dos nós do esmalte secundários são determinados por duas moléculas, ambas induzidas por BMPs. A **p21** é fortemente expressada nos locais onde se formam os nós do esmalte secundários e a **ectodina** é expressada nos espaços intermediários. Na ausência de ectodina, os nós do esmalte secundários e as cúspides resultantes dos dentes molares tornam-se maciços, devido à ausência de sua influência restritiva. Por fim, as células do nó do esmalte sofrem apoptose, possivelmente sob a influência de BMP-4, que estimula a morte celular em vários outros sistemas de desenvolvimento. O aparecimento de apoptose interrompe a sinalização indutiva a partir desta estrutura.

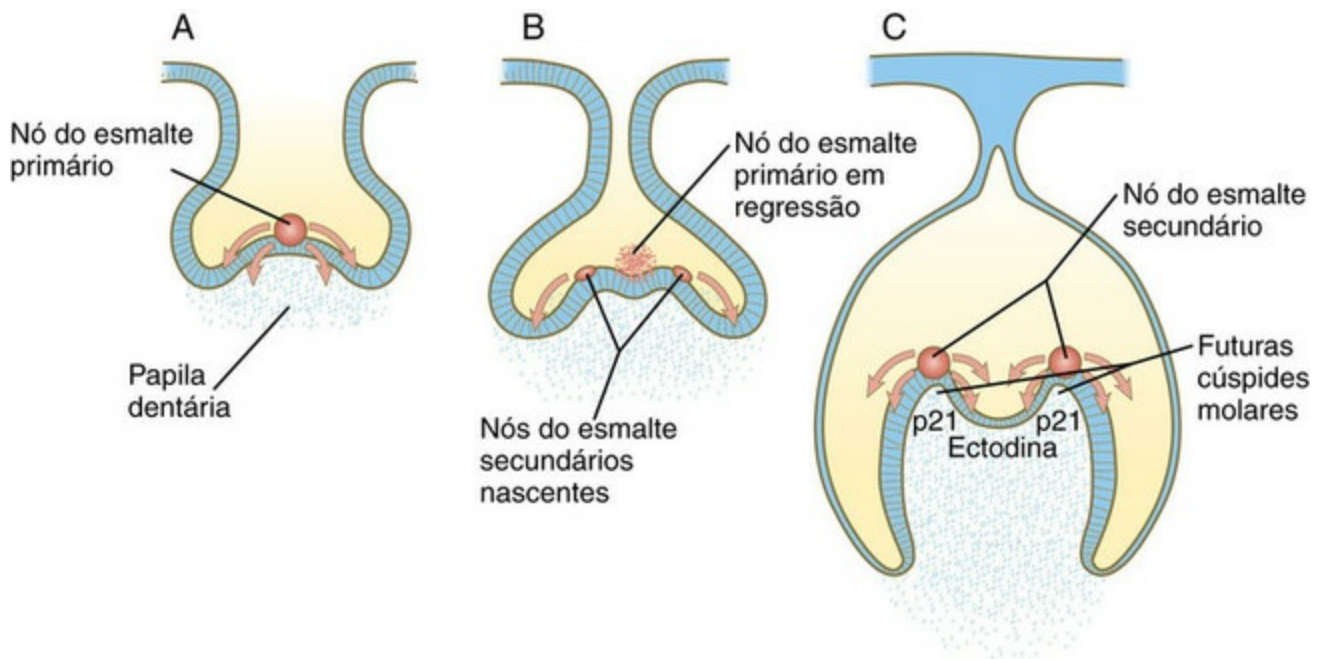


FIG. 14.24 O nó de esmalte como um centro de sinalização no desenvolvimento do dente molar.

A, O nó do esmalte primário induz a proliferação em ambos os lados. **B,** Dois nós do esmalte secundários se formam em cada um dos lados do nó do esmalte primário em regressão. **C,** Sob a influência dos nós do esmalte secundários, as futuras cúspides do molar começam a se formar.

Formação de Dentina e Esmalte

Ao final de sua diferenciação, os odontoblastos saem do ciclo celular, se alongam e

começar a secretar a **pré-dentina** a partir de suas superfícies apicais, que faziam o órgão do esmalte. A produção de pré-dentina sinaliza uma mudança no padrão de síntese de colágeno tipo III e fibronectina para colágeno tipo I e outras moléculas (p. ex., a **fosfoproteína da dentina**, a **osteocalcina da dentina**) que caracterizam a matriz de dentina. A primeira dentina é depositada sobre a superfície interna do órgão do esmalte no ápice do dente ([Fig. 14.22B](#)). Com a secreção adicional de dentina, o material acumulado empurra o epitélio odontoblástico da interface odontoblasto-ameloblastos.

A diferenciação terminal dos ameloblastos ocorre após os odontoblastos começarem a secretar a pré-dentina. Em resposta aos sinais indutivos provenientes dos odontoblastos, os ameloblastos saem do ciclo celular e começam um novo padrão de síntese, produzindo, assim, duas classes de proteínas: as **amelogeninas** e as **enamelinas**. Cerca de 5% do esmalte consiste em matriz orgânica e as amelogeninas são responsáveis por cerca de 90% desse valor, com as enamelinas constituindo a maior parte do restante. As enamelinas são secretadas antes das amelogeninas e podem servir como núcleos para a formação de cristais de **hidroxiapatita**, o componente inorgânico dominante do esmalte.

Os genes da amelogenina estão localizados nos cromossomos X e Y, em seres humanos. Os genes do esmalte têm sido altamente conservados durante a filogenia dos vertebrados. Os investigadores têm sugerido que, nos primeiros vertebrados, o esmalte pode ter servido como parte de um aparato eletorreceptor.

Erupção e Substituição Dentárias

Cada dente tem um tempo específico de erupção e de substituição ([Tabela 14.1](#)). Com o crescimento da raiz, a coroa coberta de esmalte é impulsionada através do epitélio oral. A sequência de erupção começa com os dentes incisivos centrais, normalmente alguns meses após o nascimento e, em geral, continua passo a passo até que o último dos molares decíduos se forme ao final do segundo ano. Um total de 20 dentes de leite é formado.

Tabela 14.1

Tempos Normais de Erupção e Perda dos Dentes Decíduos e Permanentes

Dentes	Erupção	Perda
Decíduos		
Incisivos Centrais	6-8 meses	6-7 anos
Incisivos Laterais	7-10 meses	7-8 anos
Caninos	14-18 meses	10-12 anos
Primeiros Molares	12-16 meses	9-11 anos
Segundos Molares	20-24 meses	10-12 anos
Permanentes		
Incisivos Centrais	7-8 anos	
Incisivos Laterais	8-9 anos	
Caninos	11-13 anos	
Primeiros Pré-molares	10-11 anos	
Segundos Pré-molares	11-12 anos	
Primeiros Molares	6-7 anos	
Segundos Molares	12-13 anos	
Terceiros Molares	15 a 25 anos	

Enquanto isso, o primórdio do dente permanente está embutido em uma cavidade que se estende para dentro do osso no lado lingual do alvéolo no qual o dente é inserido (Fig. 14.21F). À medida que o dente permanente se desenvolve, o aumento do seu tamanho causa a reabsorção da raiz do dente decíduo. Quando uma quantidade suficiente de raiz é destruída, o dente decíduo cai, deixando espaço para o dente permanente tomar o seu lugar. A sequência da erupção dos dentes permanentes é a mesma dos dentes de leite, mas são formados 12 dentes permanentes adicionais (para um total de 32), sem precedentes deciduais.

A formação e erupção dos dentes são fatores importantes no crescimento do terço médio da face, que ocorre principalmente após o nascimento. O desenvolvimento do dente e o crescimento correspondente das maxilas para acomodar os dentes, juntamente com o desenvolvimento dos seios paranasais, são os responsáveis por grande parte da massa de tecido do terço médio da face.

A **Correlação Clínica 14.2** apresenta as malformações dos dentes e da dentição.

Correlação clínica 14.2 Anomalias Dentárias

Por Piranit N. Kantapura, Chiang Mai University, Thailand.

Número Anormal de Dentes

Hipodontia

A hipodontia ou ausência congênita de dentes pode ser isolada (não sindrômica) ou associada a algumas síndromes genéticas. A hipodontia isolada pode ser causada por mutações nos genes *MSX1*, *EDA*, *AXIN2*, *PAX9*, e *WNT10A*. Mutações no gene *EDA*, que codifica a **ectodisplasina** (p. 162), causam alterações na sua via de sinalização, que posteriormente resultam em **displasia ectodérmica hipoidrótica ligada ao X** (XLHED) ou

hipodontia isolada. As características dos pacientes com XLHED consistem em dentes ausentes ou malformados, pelos ausentes e esparsos e glândulas exócrinas ausentes ou disfuncionais. O ligante ectodisplasina normalmente solúvel liga-se ao receptor **Edar** ligado à membrana, e através da sua via de sinalização ele ativa a transcrição dos seus genes-alvo. A sinalização EDA é conhecida por suprimir a atividade da proteína morfogenética óssea-4 (BMP-4) e regular positivamente a atividade da *sonic hedgehog* (shh), ambos apresentando um papel crucial na formação do dente. Portanto, é compreensível que as mutações de EDA causem a ausência ou malformação dos dentes.

Esta doença é ligada ao cromossomo X, assim, a maioria dos pacientes é do sexo masculino ([Fig. 14.25A](#)). Casos esporádicos têm sido relatados, mas frequentemente as mutações são herdadas das mães que são heterozigotas. As mães heterozigotas geralmente são normais ou têm manifestações leves, incluindo microdontia e hipodontia ([Fig. 14.25B](#)).

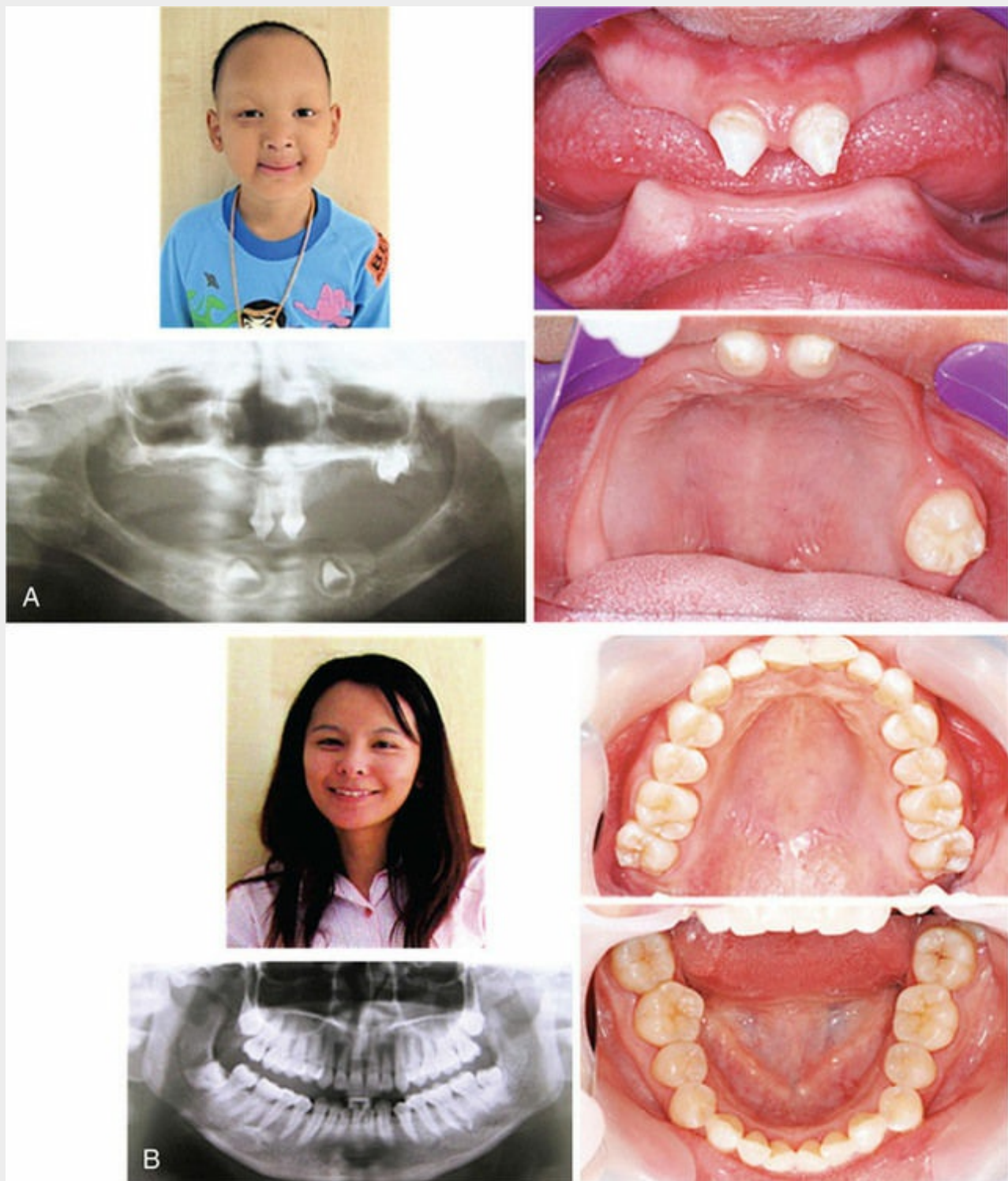


FIG. 14.25 Hipodontia em um menino tailandês.

A, Displasia ectodérmica hipodróica ligada ao X causada por uma mutação *EDA*. Observe a grave hipodontia, os cabelos ralos e pele hiperpigmentada em torno de seus olhos. **B**, Sua mãe, que é heterozigoto para a mutação *EDA* é fenotipicamente normal. (Cortesia do Dr. P. Kantaputra, Chiang Mai University, Thailand.)

Hiperdontia (Dentes Extras)

A **hiperdontia**, um número excessivo de dentes, pode ser isolada ou associada a diversas síndromes genéticas, incluindo a **displasia cleidocraniana** e a **síndrome tricorrinofalangiana** (TRPS 1), que pode ser causada por mutações em TRPS-1. A TRPS-1 é uma forte proteína repressora transcricional, e foi levantada a hipótese de que sua mutação causaria um ganho de função e seria responsável pelo número excessivo de

dentes (Fig. 14.26) e pelo prognatismo mandibular. A TRPS-1 se liga ao promotor de *Runx-2*. Todas as linhas de evidência sugerem que a TRPS-1 e o Runx compartilham a mesma via e que a TRPS-1 atue como um repressor de Runx-2. Em camundongos, a coexpressão de *Runx-2* e *TRPS-1* tem sido demonstrada nos ossos em desenvolvimento (Fig. 9.17) e no mesênquima dentário durante o desenvolvimento inicial dos dentes.



FIG. 14.26 Múltiplos dentes extras (setas) em um paciente com síndrome tricornifalagiana resultante de uma mutação no *TRPS1*. (Cortesia do Dr. P. Kantaputra, Chiang Mai University, Thailand.)

Tamanho e Forma Anormal dos Dentes

Dentes Menores

A **microdontia** (dentes pequenos) pode ser isolada ou associada a síndromes genéticas. Os dentes mais comumente afetados são os incisivos laterais permanentes superiores. Eles podem apresentar um formato normal ou se apresentarem em forma de cavilha. Uma das causas mais comuns de microdontias parecem ser as mutações do gene *Msx-1*. Tais mutações podem também levar à hipodontia e a fendas orofaciais. Os menores dentes conhecidos têm sido relatados em pacientes com nanismo primordial osteodisplásico microcefálico do tipo II (MOPD II; Fig. 14.27). Os pacientes com essa síndrome apresentam um grave retardo no crescimento pré-natal e pós-natal, com um tamanho de cabeça relativamente proporcional ao nascimento, mas uma extrema microcefalia na idade adulta. As anomalias dentárias marcantes consistem em dentes extremamente pequenos, dentes opalescentes e de forma anormal, e molares sem raízes.

Os dentes são esfoliados espontaneamente porque o osso alveolar é severamente hipoplásico. A MOPD II, uma doença autossômica recessiva muito rara, é causada por mutações em *PCNT*. O *PCNT* codifica a proteína centrosomal **pericentrina**, uma proteína essencial para a divisão celular. Este gene é expresso tanto no epitélio quanto no mesênquima durante o desenvolvimento dentário inicial. O fenótipo clínico, incluindo o tamanho pequeno dos dentes, é a consequência da perda de integridade dos microtúbulos, o que leva a um defeito na função centrossomal.



FIG. 14.27 A e B, Dentes extremamente pequenos em um menino tailandês com nanismo primordial osteodisplásico microcefálico tipo II, que apresentava mutações homozigóticas no gene *PCNT*. Nesta pouca idade, a microcefalia ainda não é evidente. (Cortesia do Dr. P. Kantaputra, Chiang Mai University, Thailand.)

Dentes Maiores

A **macrodontia**, a condição de ter dentes maiores do que os normais, é uma condição extremamente rara. A macrodontia dos incisivos centrais permanentes superiores é típica nos pacientes com **síndrome KBG**, que é caracterizada pela deficiência intelectual, malformação do esqueleto e macrodontia. Ela é causada por mutações em *ANKRD11*, cuja proteína desempenha um papel importante na plasticidade neural. A macrodontia generalizada é extremamente rara. Esta síndrome tem sido relatada em pacientes com síndrome de Ekman-Westborg-Julín ou multituberculismo macrodôntico múltiplo. Os pacientes com esta síndrome têm os maiores dentes já registrados ([Fig. 14.28](#)). A origem molecular desta síndrome é desconhecida.

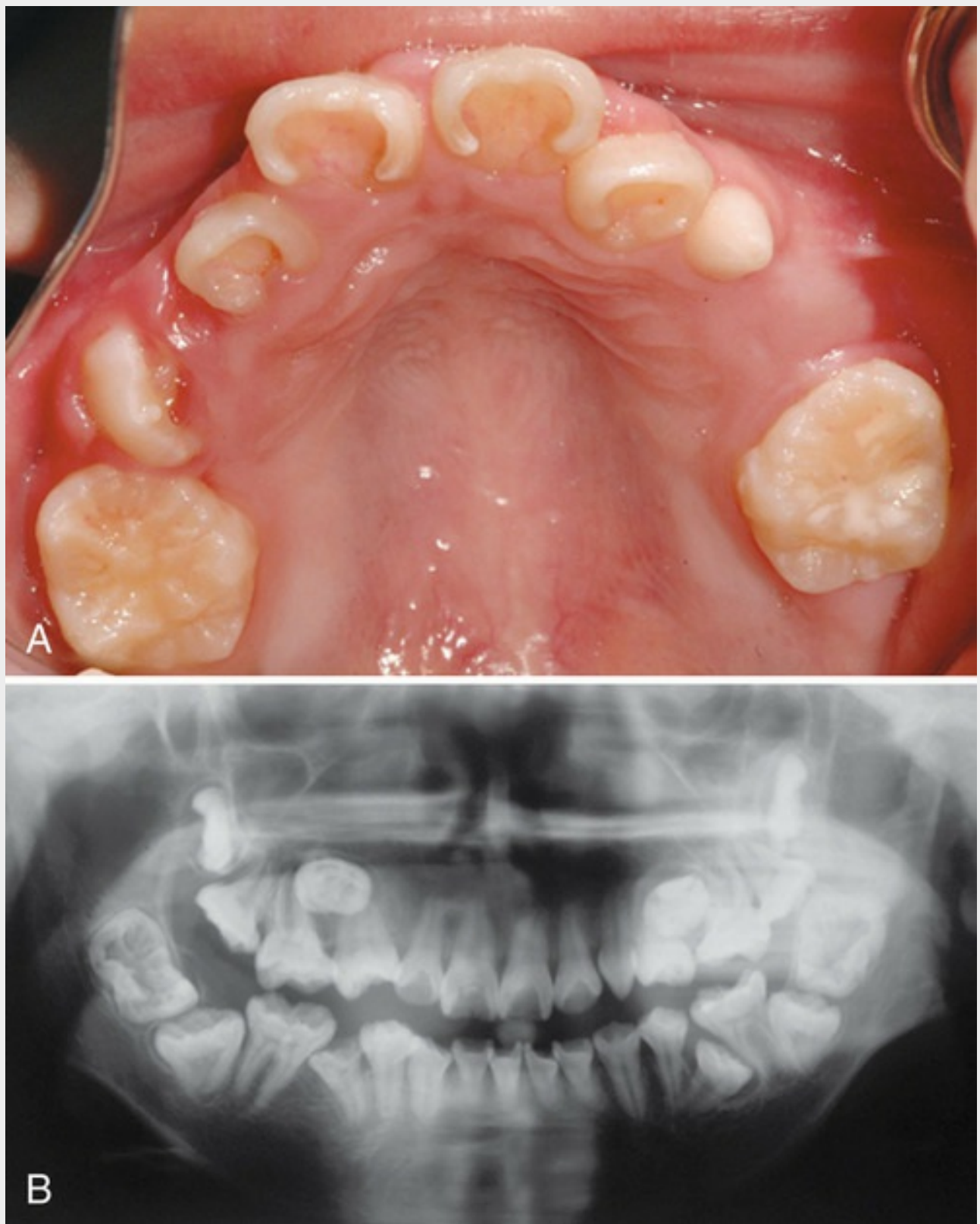


FIG. 14.28 A e B, Dentes extremamente grandes em um paciente tailandês com a síndrome de Ekmann-Westberg-Julin. Observe os incisivos em forma de pá em A. (Cortesia do Dr. P. Kantaputra, Chiang Mai University, Thailand.)

Incisivos Molarizados

A verdadeira transformação dos incisivos em molares é uma condição extremamente rara (Fig. 14.29). A expressão incorreta de *Barx-1* em camundongos pela inibição da sinalização de BMP pode resultar na formação dos dentes molares, em vez de incisivos (p. 310). Esta descoberta fornece um forte apoio para o papel de genes homeobox no

controle do tipo dente.

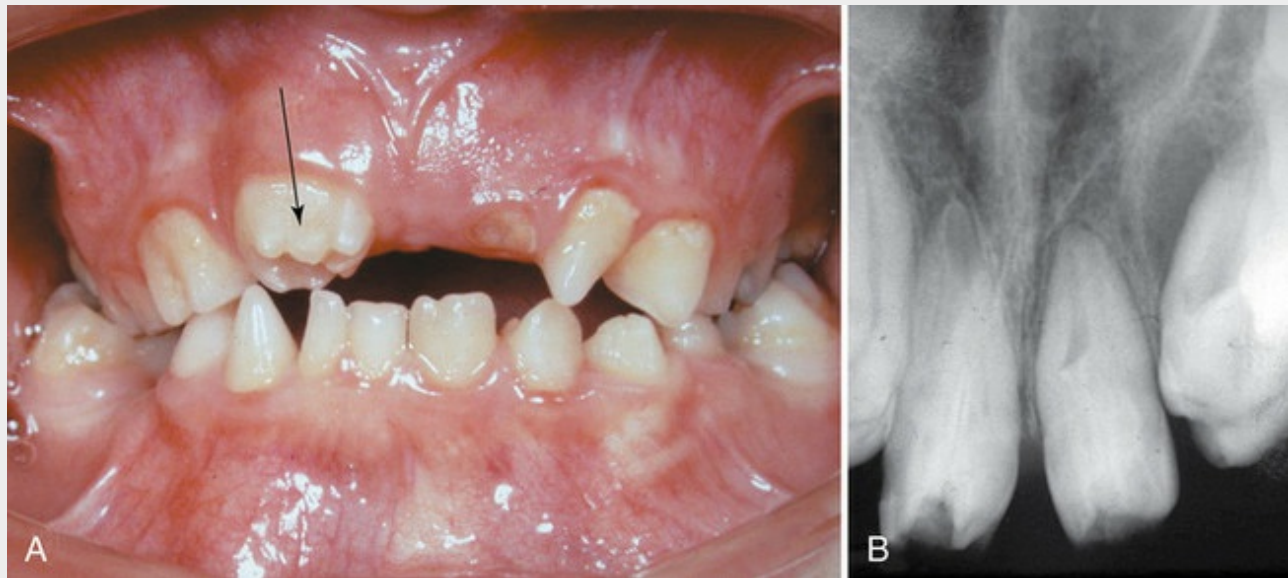


FIG. 14.29 **A**, Incisivo permanente direito maxilar molarizado (seta) aos 7 anos de idade. **B**, Radiografia dos incisivos centrais maxilares molarizados aos 10 anos de idade. (Cortesia do Dr. P. Kantaputra, Chiang Mai University, Thailand).

Estrutura Dentária Anormal

Dentina Anormal: Dentinogênese Imperfeita

As anormalidades da dentina incluem a **dentinogênese imperfeita** e **displasia da dentina**. Os dentes com dentinogênese imperfeita se apresentam em azul acinzentado ou marrom âmbar e são opalescentes. A dentinogênese imperfeita pode ser não síndrômica ou estar associada à **osteogênese imperfeita** ([Fig. 14.30](#)). A dentinogênese imperfeita não síndrômica é causada por mutações no gene *DSPP* (sialofosfoproteína de dentina), que codifica a sialoproteína de dentina, uma proteína não colagenosa da dentina.



FIG. 14.30 Paciente tailandesa com osteogênese imperfeita.

A, e B, Observe as deformidades ósseas, especialmente na região peitoral. **C,** Os dentes da paciente foram afetados pela dentinogênese imperfeita. **D,** Dentes com dentinogênese imperfeita de um paciente afetado com osteogênese imperfeita. **E,** Dentes translúcidos afetados por uma dentinogênese imperfeita isolada. (Cortesia do Dr. P. Kantaputra, Chiang Mai University, Thailand.)

A dentinogênese imperfeita, que está associada à osteogênese imperfeita, é causada por mutações em genes de colágeno do tipo I *COL1A1* ou *COL1A2*. A osteogênese imperfeita é um grupo heterogêneo de doenças hereditárias do tecido conjuntivo, causada por um tipo anormal de síntese de colágeno I. As principais características incluem o aumento da fragilidade óssea, deformidades ósseas (Fig. 14.30A e B), hiperextensibilidade articular, esclera azulada, perda auditiva e dentinogênese imperfeita.

Esmalte Anormal: Amelogênese Imperfeita

A **amelogênese imperfeita** é um grupo de doenças clinicamente e geneticamente heterogêneas que afetam o desenvolvimento do esmalte e resulta em anormalidades na quantidade, composição e/ou na estrutura do esmalte. Estas perturbações são provocadas por mutações em vários genes que são importantes para a formação do esmalte. O esmalte pode ser hipoplásico, hipomaduro ou hipocalcificado (Fig. 14.31). Mutações em vários genes, incluindo *ENAM*, *AMEL*, *DLX3* e *P63*, são conhecidas por causar amelogênese imperfeita isolada ou síndrome.



FIG. 14.31 Tipo de amelogenese imperfeita, hipoplasia, hipomaturação e hipocalcificação em um paciente tailandês que tinha uma mutação no gene *TP63* e foi afetado com a síndrome da amelogenese imperfeita – displasia ectodérmica – fendas nas mãos – fendas nos pés. (Fig. 10.32 para fendas nas mãos em um paciente com a mesma mutação). (Cortesia do Dr. P. Kantaputra, Chiang Mai University, Thailand.)

Fluorose Dentária

O consumo excessivo de flúor durante a formação do dente pode causar a **fluorose do esmalte**, que varia de manchas brancas ou de linhas no esmalte até a hipoplasia do esmalte (Fig. 14.32). O aspecto branco opaco da fluorose do esmalte é causado por uma subsuperfície de esmalte hipomineralizada. As alterações no esmalte estão relacionadas com interações célula-matriz quando os dentes estão se formando. Na fase inicial da maturação do esmalte, a quantidade de amelogenina na matriz do esmalte é muito elevada na fluorose do esmalte, resultando assim em um atraso na remoção da amelogenina por proteases durante o amadurecimento do esmalte. Isto provoca, subsequentemente, uma mineralização anormal do esmalte.



FIG. 14.32 Fluorose do esmalte, que aparece como um esmalte hipoplásico, causada pelo consumo excessivo de fluoreto durante o desenvolvimento dos dentes.

Os investigadores demonstraram um componente genético para a susceptibilidade à fluorose dentária. Isto significa que algumas pessoas são mais propensas a ter fluorose de esmalte do que outras. Algumas pessoas com consumo excessivo de flúor podem ter fluorose esquelética, mas a fluorose óssea desaparece ao longo da vida, porque os ossos se remodelam, enquanto o esmalte não. Portanto, a fluorose do esmalte é permanente.

Dentes Manchados por Tetraciclina

A ingestão de tetraciclina durante o desenvolvimento dentário provoca a formação anormal dos dentes ([Tabela 8.7](#)). A descoloração dos dentes é permanente e varia de amarelo ou cinza até o marrom ([Fig. 14.33B](#)). Ela aparece fluorescente sob a luz ultravioleta ([Fig. 14.33A](#)). A descoloração é permanente, e o grau de descoloração depende da dose e do tipo de fármaco. As tetraciclina são incorporadas em tecidos que estão se calcificando no momento da sua administração. Elas são capazes de quelar com íons de cálcio e de formar um complexo de tetraciclina-ortofosfato de cálcio nos dentes, cartilagem e ossos que resulta na descoloração dos dentes primários e permanentes.



FIG. 14.33 **A**, Deposição de tetraciclina na polpa dentária e na dentina da raiz. Sob a luz ultravioleta, a tetraciclina fluoresce em amarelo. As marcas da tetraciclina na dentina da raiz correspondem com o desenvolvimento da raiz no período de administração da droga. **B**, Dentes manchados pela tetraciclina. (**A**, Cortesia do Dr. W. Wiwatcunoopakam; **B**, cortesia do Dr. P. Kantaputra, Chiang Mai University, Thailand.)

Desenvolvimento da Faringe e Seus Derivados

Considerando a complexidade dos arranjos estruturais da faringe embrionária, não surpreende que diversas estruturas diferentes se originem da região da faringe. Esta complexidade proporciona muitas oportunidades de desenvolvimento anormal, como discutido na [Correlação Clínica 14.3](#) ao final desta seção. A presente seção detalha aspectos do desenvolvimento posterior que levam à formação de estruturas específicas. Os derivados adultos das regiões da faringe e dos arcos faríngeos estão resumidos na [Figura 14.34](#).

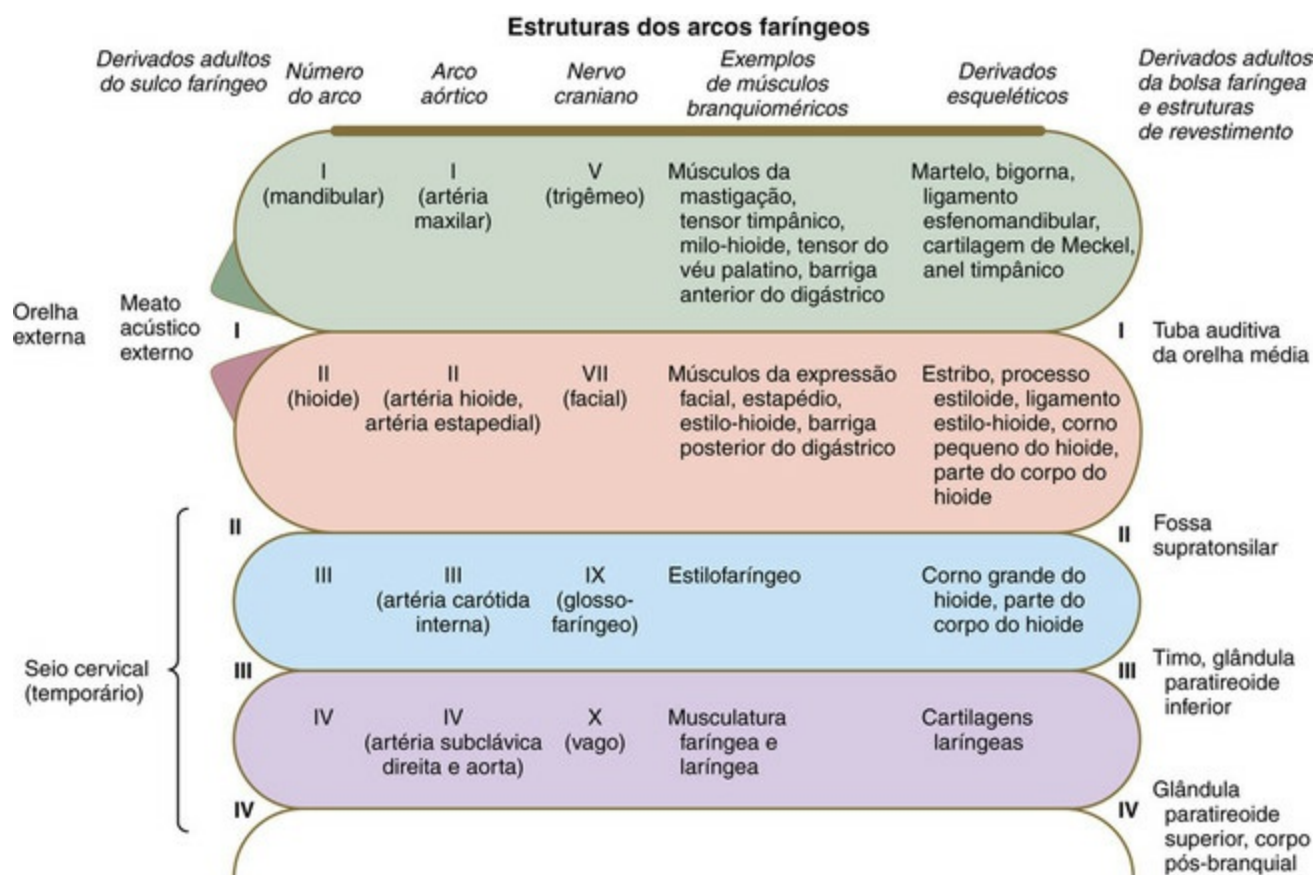


FIG. 14.34 Derivados faríngeos.

Desenvolvimento Externo da Região da Faringe

Externamente, a região da faringe (branquial) caracteriza-se por quatro arcos faríngeos e sulcos interpostos entre os arcos ([Fig. 14.35](#); [Fig. 14.4](#)). Estas estruturas dão origem a um conjunto diversificado de derivados.

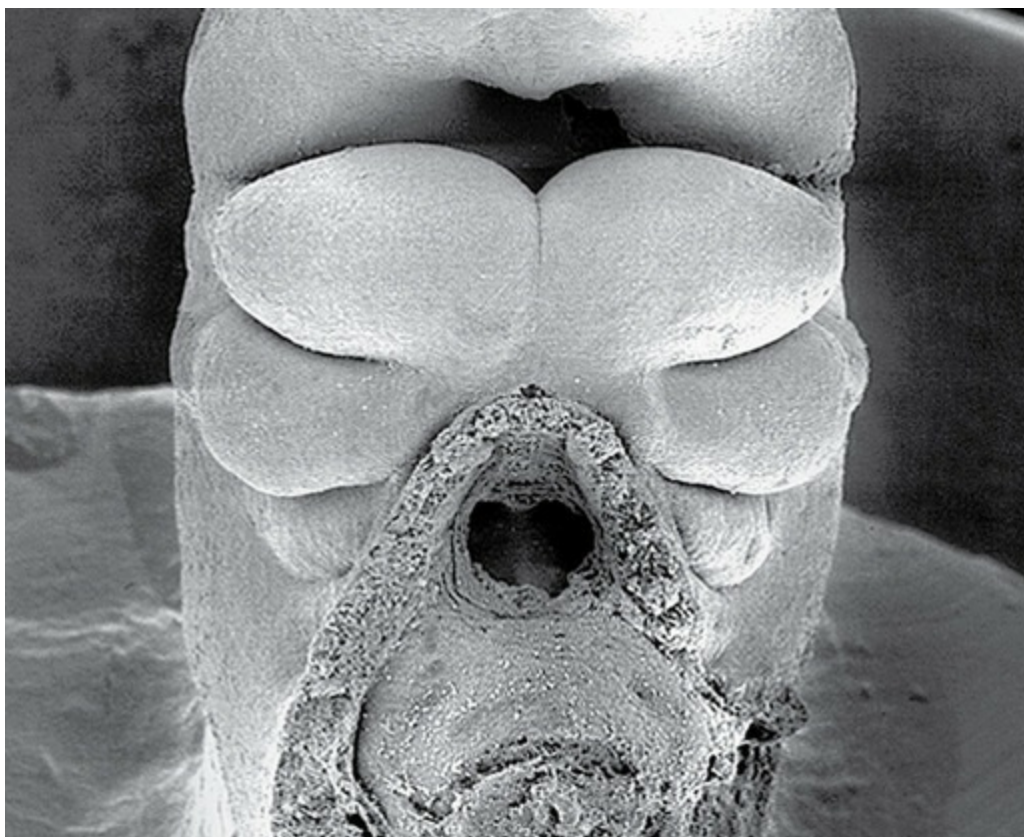


FIG. 14.35 Micrografia eletrônica de varredura de um embrião humano de 5 semanas. O estomodeu é a área escura da parte superior da figura. Abaixo dele, três pares de arcos faríngeos estão proeminentes. (De Steding G: The anatomy of the human embryo, Basel, 2009, Karger; cortesia de Dr. J. Manner.)

Arcos Faríngeos

Como mencionado anteriormente, o endoderme do intestino anterior é o principal direcionador na organização do desenvolvimento da faringe. Sob a influência de várias concentrações de ácido retinoico (p. 297), combinações de genes *Hox* determinam a identidade craniocaudal dos segmentos da faringe. O primeiro arco faríngeo se desenvolve independentemente de genes *Hox*, ao passo que é necessária a expressão de *Hoxa-2* e *Hoxa-3* para a formação do segundo e do terceiro arcos faríngeos. Semelhantemente aos arcos faríngeos, as bolsas faríngeas, também possuindo identidades individuais, são caracterizadas por padrões moleculares altamente regionalizados nos eixos dorsoventral e craniocaudal. Sinais vindos do endoderme faríngeo padronizam os arcos faríngeos mesmo antes das células da crista neural craniana entrarem nos arcos (Fig. 14.5). A expressão de **Tbx-1** no endoderme faríngeo primordial influencia a sinalização do FGF-8 e, na sua ausência, as bolsas faríngeas não são formadas normalmente e ocorre uma sequência de malformações semelhantes às da síndrome de DiGeorge.

Além de ser preenchido com mesênquima (originário principalmente da crista neural, exceto pelo mesoderme pré-muscular, que migra a partir dos somitômeros), cada arco faríngeo está associado a uma artéria principal (arco aórtico) e um nervo craniano (Fig. 14.34). Cada um contém também uma haste central de mesênquima pré-cartilaginosa, que é transformado em derivados esqueléticos adultos característicos. A compreensão da

relação entre os arcos faríngeos e sua inervação e suprimento vascular é muito importante, porque os tecidos muitas vezes mantêm sua relação com o nervo original quando eles migram para fora ou se deslocam de seu local de origem no sistema de arcos faríngeos.

O **primeiro arco faríngeo** (mandibular) contribui principalmente para estruturas da face (tanto a porção mandibular quanto maxilar) e da orelha ([Fig. 14.34](#)). A sua haste central cartilaginosa, a cartilagem de Meckel, é um componente importante da mandíbula embrionária até que este seja rodeado por osso intramembranoso formado localmente, que constitui a mandíbula definitiva. Durante o desenvolvimento posterior, a parte distal da cartilagem de Meckel sofre reabsorção por causa da apoptose intensa dos condrócitos. Mais dorsalmente, a cartilagem de Meckel forma o **ligamento esfenomandibular**, o **ligamento anterior do martelo** e o **martelo** ([Fig. 14.36](#)). Além disso, a **bigorna** surge a partir de um primórdio da **cartilagem quadrangular**. A musculatura do primeiro arco está associada ao aparelho de mastigação, a faringe e a orelha média. Uma característica comum destes músculos é a sua inervação pelo nervo trigêmeo (nervo craniano V).

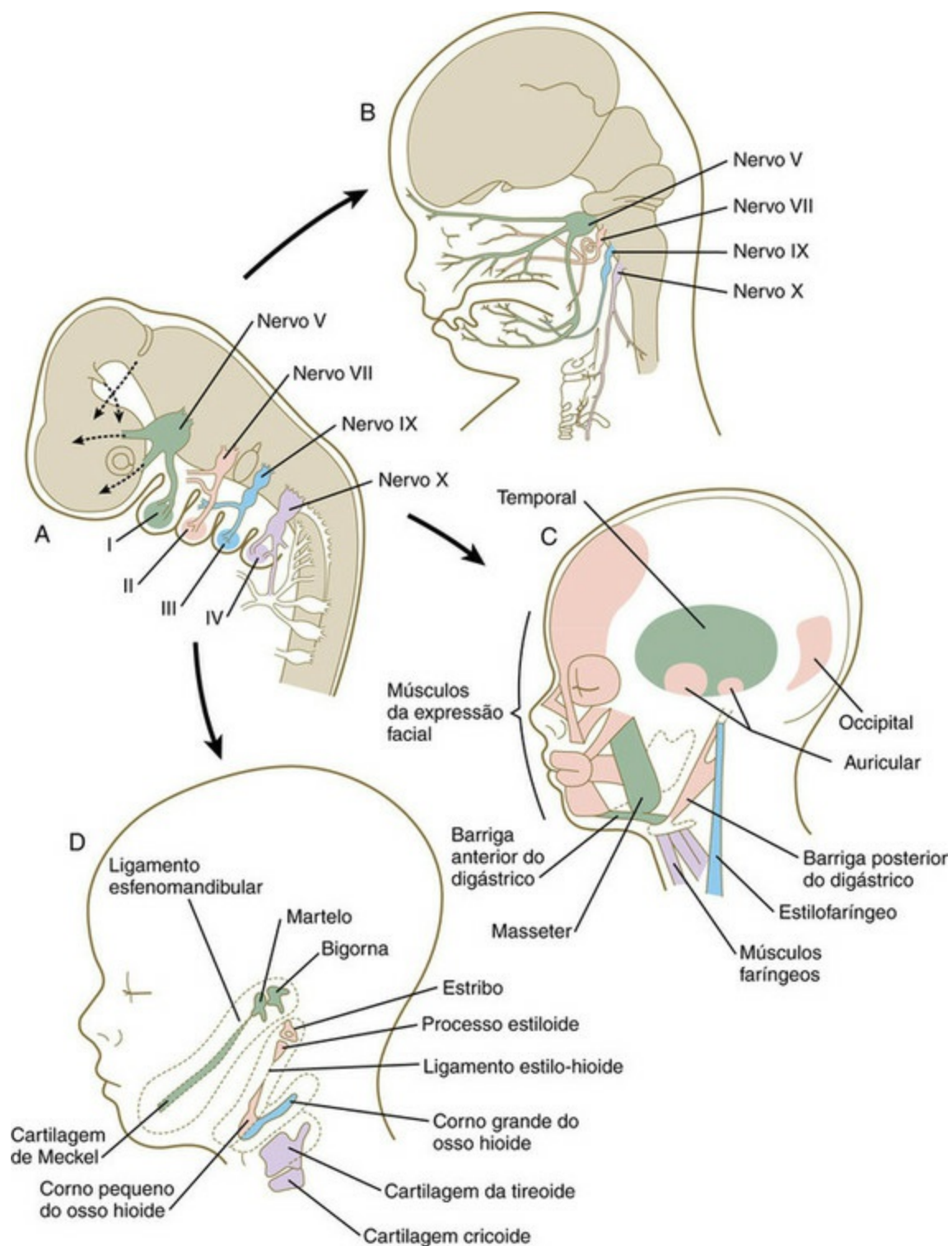


FIG. 14.36 Sistema arco faríngeo (A) e derivados adultos dos componentes neural (B), muscular (C) e esquelético (D), dos arcos.

A base molecular para o desenvolvimento do primeiro arco faríngeo é bastante diferente da dos outros arcos, começando à origem da crista neural que o preenche. As células da crista neural que povoam o primeiro arco são derivadas dos rombômeros 1 e 2 e do mesencéfalo, os quais são anteriores ao domínio de expressão dos genes *Hox*. Os precursores celulares do mesênquima do primeiro arco estão, por sua vez, associados à expressão de *Otx-2*. O papel de moléculas sinalizadoras e fatores de transcrição, como *Dlx* e *Msx*, foi discutido anteriormente (pp. 299-301).

O **segundo arco faríngeo** (hioide) também forma uma cadeia de estruturas esqueléticas desde o corpo do osso hioide até o estribo da orelha média. Estas estruturas são

derivadas da cartilagem de Reichert, que, em vez de ser uma única haste, é na verdade dois elementos cartilaginosos em forma de bastão com um fio de tecido mesenquimal conectando-os. Embora grande parte do mesoderme do segundo arco migre para a face de modo a formar os **músculos da expressão facial**, músculos adicionais tornam-se associados a outros derivados esqueléticos do segundo arco; um bom exemplo é o **músculo do estribo**, que está associado ao osso do estribo. Estes músculos do segundo arco são inervados pelo nervo facial (nervo craniano VII).

A padronização do segundo arco faríngeo é altamente influenciada pelo gene homeobox *Hoxa-2*. Quando este gene é nocauteado em camundongos, os derivados esqueléticos do segundo arco não conseguem se formar. O segundo arco em tais animais mutantes contém duplicatas espelhadas de muitos dos ossos proximais do esqueleto do primeiro arco. Isto pode ser um resultado de uma resposta do mesênquima mutante do segundo arco a um sinal ectodérmico da primeira fenda faríngea que desempenha um papel na padronização do primeiro arco. A formação de estruturas que são imagens espelhadas de estruturas do primeiro arco é análoga à formação de membros extras espelhados após o transplante da zona de atividade polarizadora nos brotos dos membros (p. 198). A constatação de que apenas as estruturas proximais são afetadas reflete o controle genético diferente dos segmentos proximal e distal dos arcos.

O **terceiro e quarto arcos faríngeos** não possuem outros nomes. O terceiro arco dá origem a estruturas relacionadas com o osso hioide e faringe superior. O esqueleto do terceiro arco se torna o grande corno do osso hioide. O único derivado muscular (estilofaríngeo) do terceiro arco é inervado pelo nervo glossofaríngeo (nervo craniano IX). O quarto arco dá origem a certos músculos e cartilagens da laringe e faringe inferior. Os músculos são inervados pelo nervo vago (nervo craniano X), que também se estende para as cavidades torácica e abdominal.

Sulcos Faríngeos

O primeiro sulco faríngeo é o único que persiste como uma estrutura adulta reconhecível: o **meato auditivo externo**. Os sulcos II e III são recobertos pela porção externa ampliada do segundo arco (um homólogo filogenético do opérculo [cobertura das guelras] do peixe). O alargamento do segundo arco é causado pela presença de um centro de sinalização no ectoderme da sua extremidade; tal centro de sinalização não está presente nos arcos 3 ou 4. Como ocorre no primórdio facial, este centro de sinalização produz *shh*, *FGF-8* e *BMP-7*, os quais estimulam o crescimento do mesênquima subjacente. Durante o período de sua sobreposição pelo arco hioide (segundo), os sulcos II e III são conhecidos coletivamente como o **seio cervical** (Fig. 14.37; Fig. 13.27). Com a progressão do desenvolvimento, o ectoderme posterior do segundo arco se funde com o ectoderme de uma protuberância (protuberância cardíaca) posterior ao quarto arco, fazendo com que o seio cervical desapareça e o contorno externo do pescoço se torne liso.

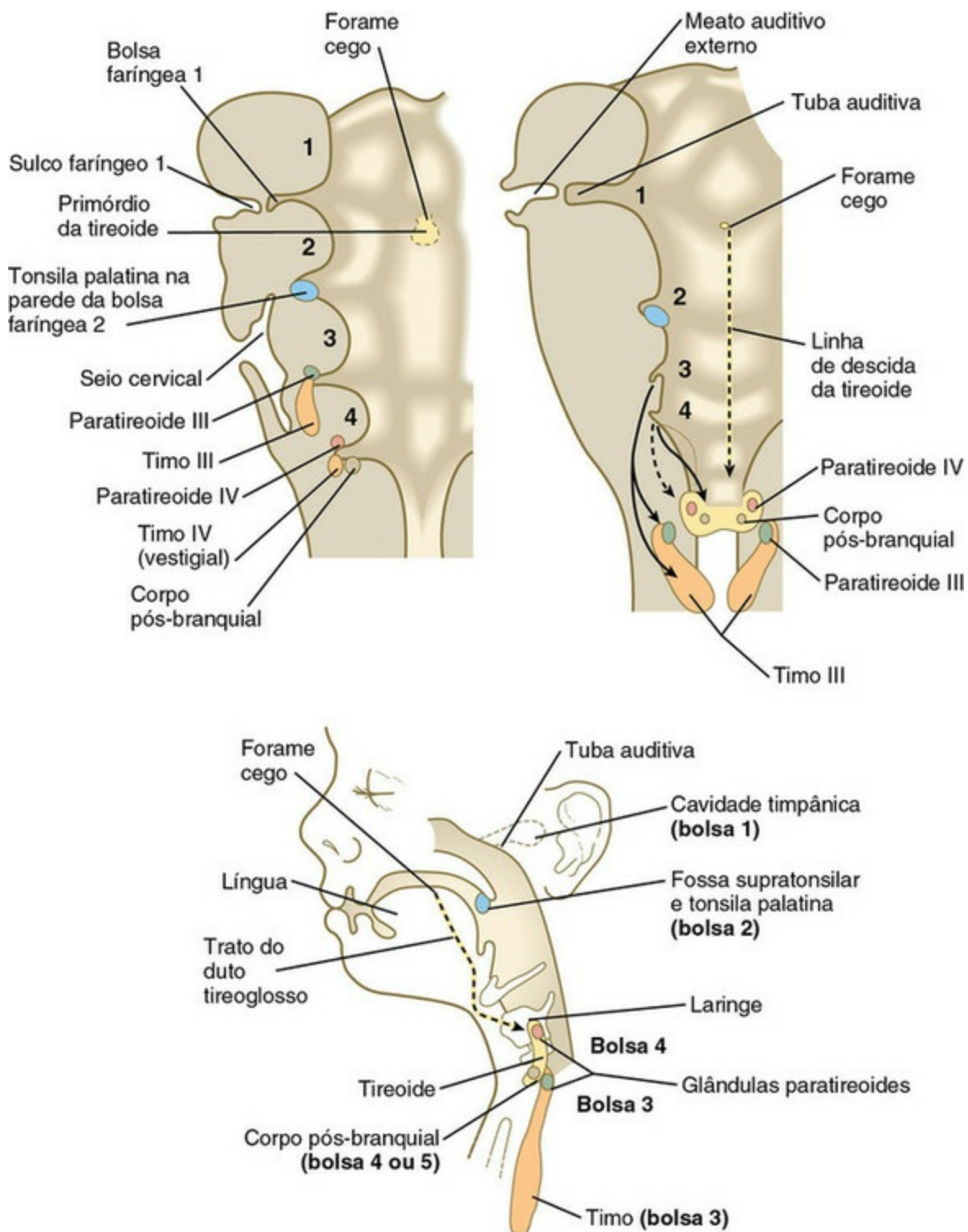


FIG. 14.37 Origens embrionárias e trajetos dos primórdios das glândulas derivadas das bolsas faríngeas e do assoalho da faringe.

Desenvolvimento Interno das Regiões do Estomodeu e da Faringe

Faringe e bolsas faríngeas

A faringe embrionária é convertida diretamente na faringe adulta de paredes lisas. O destino das bolsas faríngeas e de seu epitélio de revestimento é de grande interesse para o desenvolvimento.

Como com suas primeiras fendas faríngeas correspondentes, as **primeiras bolsas faríngeas** estão intimamente envolvidas na formação da orelha. A extremidade de cada bolsa se expande para formar a **cavidade timpânica** da orelha média, e o restante passa a ser a **tuba auditiva (Eustáquio)**, que liga a orelha média com a faringe (Fig. 13.24).

A **segunda bolsa faríngea** se tornar mais rasa e menos visível com a progressão do desenvolvimento. Posteriormente no período fetal, fragmentos de tecidos linfóides formam agregados nas paredes para criar as **tonsilas palatinas (faucial)**. As próprias bolsas são representadas apenas como **fossas supratonsilares**.

A **terceira bolsa faríngea** é uma estrutura mais complexa, que consiste em uma massa sólida epitelial dorsal e uma porção ventral oca e alongada (Fig. 14.37). Através de mecanismos ainda não completamente compreendidos, o endoderme da terceira bolsa é especificado muito cedo como um primórdio da paratireoide/timo. De uma forma que lembra a padronização dorsoventral do tubo neural (p. 222), o delineamento do primórdio endodérmico comum em segmentos paratireóideo e tímico ocorre em resposta a gradientes opostos de shh e BMP-4, com altos níveis de shh promovendo um destino paratireóideo e altos níveis de BMP-4, levando ao desenvolvimento do timo. As futuras células da paratireoide podem ser reconhecidas pela expressão do fator de crescimento **Gcm-2** (*do inglês, glial cells missing*), ao passo que as futuras células do timo expressam **Foxn-1**. Por volta de 5 semanas de gestação, as células identificáveis como tecido da **paratireoide** podem ser reconhecidas no endoderme dorsal da massa sólida. O alongamento ventral da terceira bolsa se diferencia na porção epitelial da **glândula do timo**. Os primórdios do timo e das glândulas paratireóides perdem sua conexão com a terceira bolsa faríngea e migram caudalmente a partir de seu local de origem. Embora os primórdios da paratireoide III inicialmente migrem juntamente com o primórdio do timo, ao final eles continuam sua migração em direção à linha média. Lá eles se unem com a glândula tireoide e passam o primórdio paratireóideo da quarta bolsa para formar as **glândulas paratireóides inferiores**. A terceira bolsa faríngea desaparece.

A **quarta bolsa faríngea** está organizada bem semelhantemente à terceira, com um primórdio sólido, bulboso da paratireoide IV dorsal. Ela também contém uma pequena bolsa epitelial ventral, que contribui para um componente menor no timo de algumas espécies. Nos seres humanos, o componente do timo da quarta bolsa é vestigial. Na parte mais ventral de cada quarta bolsa encontra-se outra estrutura chamada de **corpo pós-branquial (ultimobranquial)** (Fig. 14.37). As células da crista neural migram para os corpos pós-branquiais e, por fim, se tornam o componente secretor destas estruturas.

Como acontece com os seus homólogos da terceira bolsa, os primórdios da paratireoide IV perdem sua conexão com a quarta bolsa e migram para a glândula tireoide como **glândulas paratireóides superiores**. Os corpos pós-branquiais também migram para a tireoide, onde eles são incorporados como **células parafoliculares ou células C**. As células parafoliculares, que se originam na crista neural, produzem o hormônio polipeptídico **calcitonina**, que atua para reduzir a concentração de cálcio no sangue. As glândulas paratireóides produzem o **hormônio paratireóideo**, que aumenta os níveis de cálcio no sangue.

Tireoide

O desenvolvimento da glândula tireoide começa com sinais indutivos mesodérmicos locais que atuam no endoderme ventral do intestino anterior. Este processo resulta na especificação de um pequeno número de células endodérmicas (até 60 no camundongo) a serem destinadas para a tireoide. Estas células fundadoras, o **primórdio da tireoide**, aumentam em número para formar um placoide espessado que logo começa a se estender para o mesênquima mesodérmico circundante, momento no qual ele passa a ser chamado de **broto tireoideo**. Estas células são caracterizadas pela expressão de quatro fatores de transcrição (**Hhex**, **Nkx2-1**, **Pax-8** e **Foxe-1**), que funcionam conjuntamente em um padrão de interação complexo e que são necessários para o desenvolvimento posterior da tireoide.

O primórdio ímpar (broto tireoideo) da glândula tireoide aparece na linha média ventral da faringe entre a primeira e a segunda bolsas ([Fig. 14.37](#)). Começando durante a quarta semana como um espessamento endodérmico caudal ao broto lingual mediano (tubérculo ímpar), o primórdio da tireoide logo se alonga para formar uma invaginação proeminente chamada de **divertículo da tireoide**. A via de extensão caudal do divertículo tireóideo bilobado é determinada pelo padrão de artérias no pescoço e na sua extensão, e continua durante o desenvolvimento da faringe. Durante sua migração caudal, a ponta do divertículo da tireoide se expande e se bifurca para formar a glândula tireoide propriamente dita, que consiste em dois lobos principais ligados por um istmo. Por algum tempo, a glândula permanece conectada ao seu local de origem inicial por um **duto tireoglosso** estreito.

Por volta da sétima semana, quando a tireoide atingiu a sua localização final ao nível da segunda e terceira cartilagens traqueais, o duto tireoglosso já regrediu significativamente. No entanto, em cerca de metade da população, a porção distal do duto tireoglosso persiste como o **lobo piramidal da tireoide**. O local original do primórdio da tireoide persiste como o **forame cego**, uma pequena fossa cega na base da língua.

A glândula tireoide sofre uma histodiferenciação e começa a funcionar no início do desenvolvimento embrionário. Por volta da 10ª semana de gestação, folículos que contêm algum material colóide são evidentes, e algumas semanas depois, a glândula começa a sintetizar a **tireoglobulina** não iodada. A secreção de **tri-iodotironina**, uma das formas do hormônio da tireoide, é detectável no final do quarto mês.

Hipófise

A **hipófise** (glândula pituitária) se desenvolve a partir de dois primórdios ectodérmicos inicialmente separados que posteriormente se unem. Um dos primórdios, chamado de **processo infundibular**, se forma como uma invaginação ventral a partir do piso do diencéfalo. O outro primórdio é a **bolsa de Rathke**, uma evaginação da linha média formada a partir do ectoderme do estomodeu que se estende para o piso do diencéfalo por volta da quarta semana. Um evento indutivo do diencéfalo sobrejacente, mediado primeiramente pela BMP-4 e, em seguida, por FGF-8, estimula a formação do **primórdio**

da **bolsa de Rathke**, no ectoderme dorsal do estomodeu, e fornece pistas para os eventos moleculares que estimulam a proliferação das células. Através da ação de **Hesx-1** (gene *homeobox* expresso em células-tronco embrionárias, anteriormente chamado Rpx) e dos genes *homeobox* tipo Lim LHX-3 e LHX-4, o primórdio da bolsa de Rathke forma a bolsa de Rathke definitiva (Fig. 14.38). No embrião precoce, as células da bolsa de Rathke se originam na crista anterior da placa neural.

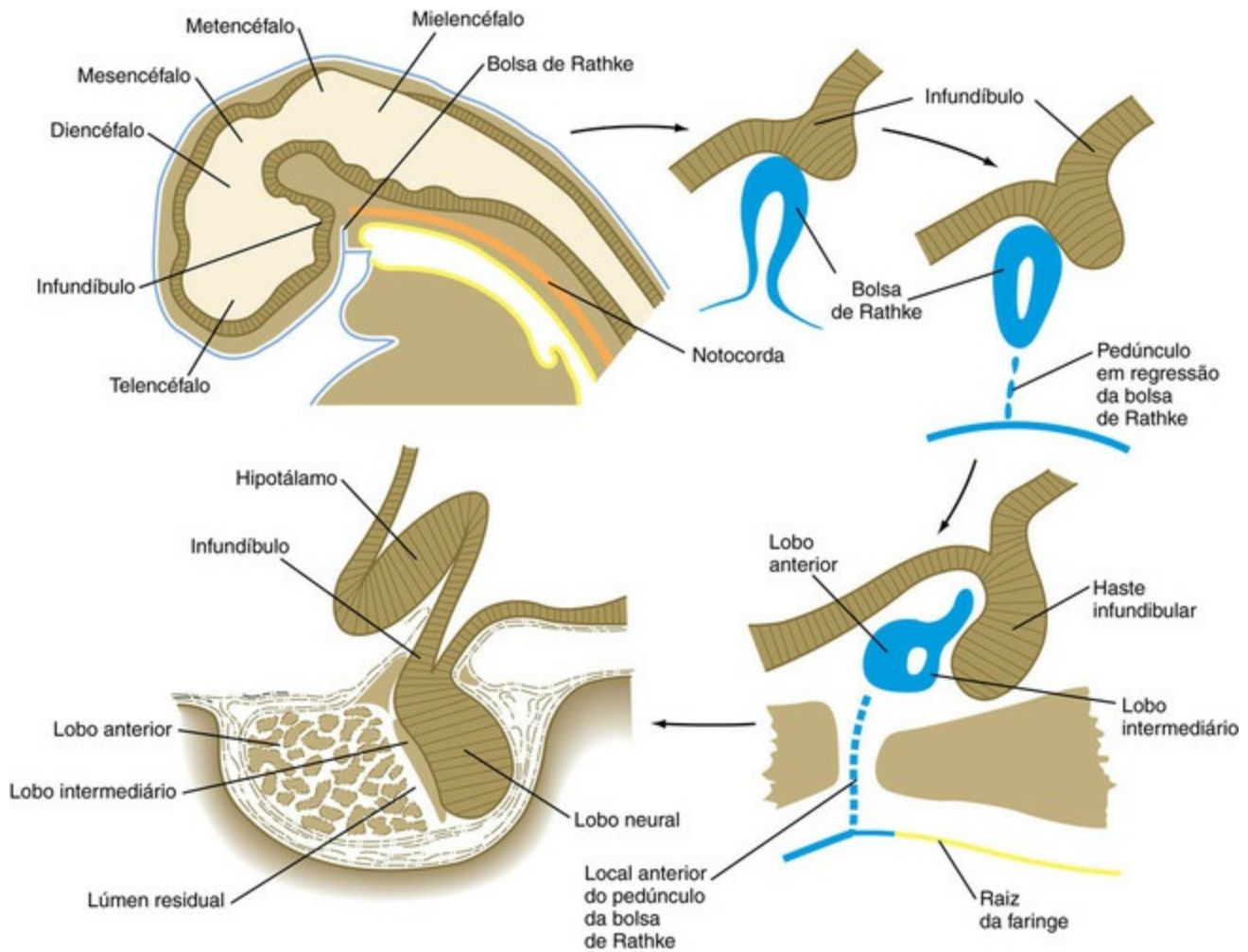


FIG. 14.38 Desenvolvimento da hipófise.

Esquerda superior, Diagrama de referência mostrando um corte sagital através de um embrião humano de 4 semanas de idade.

O processo infundibular está intimamente relacionado com o hipotálamo (Fig. 1.15) e certos neurônios neurosecretores hipotalâmicos enviam seus processos para o processo infundibular, que por fim se torna o **lobo neural da hipófise**. Ao longo do desenvolvimento, a estrutura histológica do infundíbulo mantém sua característica neural.

Com a progressão do desenvolvimento, a bolsa de Rathke se alonga em direção ao infundíbulo (Fig. 14.38). Enquanto a sua extremidade cega envolve parcialmente o infundíbulo como um cálice de camada dupla, o pedúnculo da bolsa de Rathke começa a regredir. A parede externa do cálice se espessa e assume uma aparência glandular no curso de sua diferenciação em *pars distalis* (lobo anterior) da hipófise. A camada interna

do cálice, que está intimamente aderida ao lobo neural, torna-se a *pars intermedia* (lobo intermediário). Este se mantém separado do lobo anterior por um **lúmen residual** em forma de fenda, que representa o que resta do lúmen original da bolsa de Rathke.

Com a progressão da gravidez, a hipófise sofre uma fase de citodiferenciação. Posteriormente no período fetal, tipos específicos de células começam a produzir pequenas quantidades de hormônios. Estão sendo descobertas cascatas moleculares envolvidas na diferenciação dos tipos celulares específicos na pituitária ([Quadro 14.1](#)).

Quadro 14.1 Citodiferenciação das Células Secretoras na Adeno-Hipófise

A adeno-hipófise madura contém uma variedade de tipos de células específicas, cada uma delas, secreta um hormônio pituitário específico. No início do desenvolvimento, Hes-1 promove a proliferação e a sobrevivência das células precursoras na bolsa de Rathke. Posteriormente, sob a influência do alvo de Wnt, a β -catenina, as células do lobo anterior seguem a linhagem somatotrópica e diferenciam-se em células secretoras de hormônio do crescimento (GH), prolactina e hormônio estimulante da tireoide (TSH). Uma segunda linhagem produz os gonadotróficos, que são o hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH). Uma terceira linhagem produz células na adeno-hipófise que secretam o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), e no lobo intermédio secretam o hormônio estimulante de melanócito (MSH).

Embora a bolsa de Rathke normalmente comece a perder as suas conexões com o epitélio do estomodeu até ao final do segundo mês, partes do tecido podem ocasionalmente persistir ao longo do percurso de alongamento do pedúnculo. Se o tecido for normal, este é chamado de **hipófise faríngea**. Algumas vezes, contudo, o tecido residual se torna neoplásico e forma tumores secretores de hormônio chamados de **craniofaringeomas**.

Timo e Órgãos Linfoides

O par de primórdios tímicos endodérmicos começa a migrar de sua origem na terceira bolsa faríngea durante a sexta semana. Sua via de migração o leva através de um substrato das células mesenquimais, até que eles atinjam a área do futuro mediastino atrás do esterno. No final da sua migração, os dois lóbulos tímicos estreitamente apostos ainda são estruturas epiteliais. Logo, no entanto, eles se tornam revestidos com uma cápsula de tecido conjuntivo derivado da crista neural, que também forma septos entre os cordões epiteliais do endoderme e contribui para a vasculatura do timo. Na ausência da crista neural, o timo não se desenvolve. A interação entre a crista neural e os componentes endodérmicos dos primórdios do timo condiciona este último a uma diferenciação subsequente da estrutura e da função tímicas.

Por volta da 9ª a 10ª semana de gestação, os precursores dos timócitos carregados pelo sangue (**pró-timócitos**), que se originam no tecido hematopoietico, começam a invadir o

epitélio do timo, em resposta à secreção da **quimiocina CC121** pelo timo. Logo antes dos pró-timócitos invadirem o timo, o epitélio tímico começa a expressar o fator de transcrição **WHN**, que é necessário para a colonização do epitélio do timo pelos pró-timócitos. Em mutantes WHN homozigóticos, a ausência de tal colonização resulta na ausência de células T funcionais, deixando assim o indivíduo gravemente imunocomprometido e incapaz de rejeitar células e tecidos estranhos. No timo, os pró-timócitos forçam as células epiteliais a se separarem e fazem com que elas formem um **retículo epitelial** esponjoso. Respondendo aos sinais do epitélio tímico, os pró-timócitos proliferam e se redistribuem, formando as regiões cortical e medular do timo.

Por volta da 14^a a 15^a semana de gestação, os vasos sanguíneos crescem no timo, e uma semana depois, algumas células epiteliais se agregam em pequenos **corpúsculos de Hassall** esféricos. Neste ponto, a organização geral do timo é a mesma dos adultos. Funcionalmente, a ação de vários **hormônios tímicos** faz com que o timo condicione ou instrua os pró-timócitos que estão migrando para ele a se tornarem membros competentes da família de **linfócitos T**. Os linfócitos T deixam o timo e povoam outros órgãos linfoides (p. ex., linfonodos, baço) como células imunológicas totalmente funcionais.

Os linfócitos T estão envolvidos principalmente nas **respostas imunológicas celulares**. Outra população de linfócitos que também se origina na medula óssea é instruída a se tornar **linfócitos B**, que são os mediadores das **respostas imunológicas humorais**. Precusores dos linfócitos B (**células pró-B**) também devem ser submetidos a condicionamento para se tornar totalmente funcionais, mas o seu condicionamento não ocorre no timo. Nas aves, as células pró-B passam por um órgão linfoide cloacal conhecido como a **bursa de Fabricius**, onde o condicionamento ocorre. Os seres humanos não possuem esta bursa, mas assume-se que exista um equivalente funcional, embora ainda indefinido. Acredita-se que o condicionamento dos linfócitos B ocorra na medula óssea; em embriões precoces, o condicionamento possivelmente ocorre no fígado.

O timo e a bursa ou seu equivalente em mamíferos são comumente chamados de **órgãos linfoides centrais**. As estruturas linfoides que são semeadas pelos linfócitos B e T são chamadas de **órgãos linfoides periféricos**. (A [figura 14.39](#) mostra o desenvolvimento e o funcionamento do sistema linfoide). Pequenas **glândulas tímicas cervicais** foram descobertas no pescoço de camundongos. Ainda é necessário determinar como a sua função se encaixa no sistema linfoide como um todo.

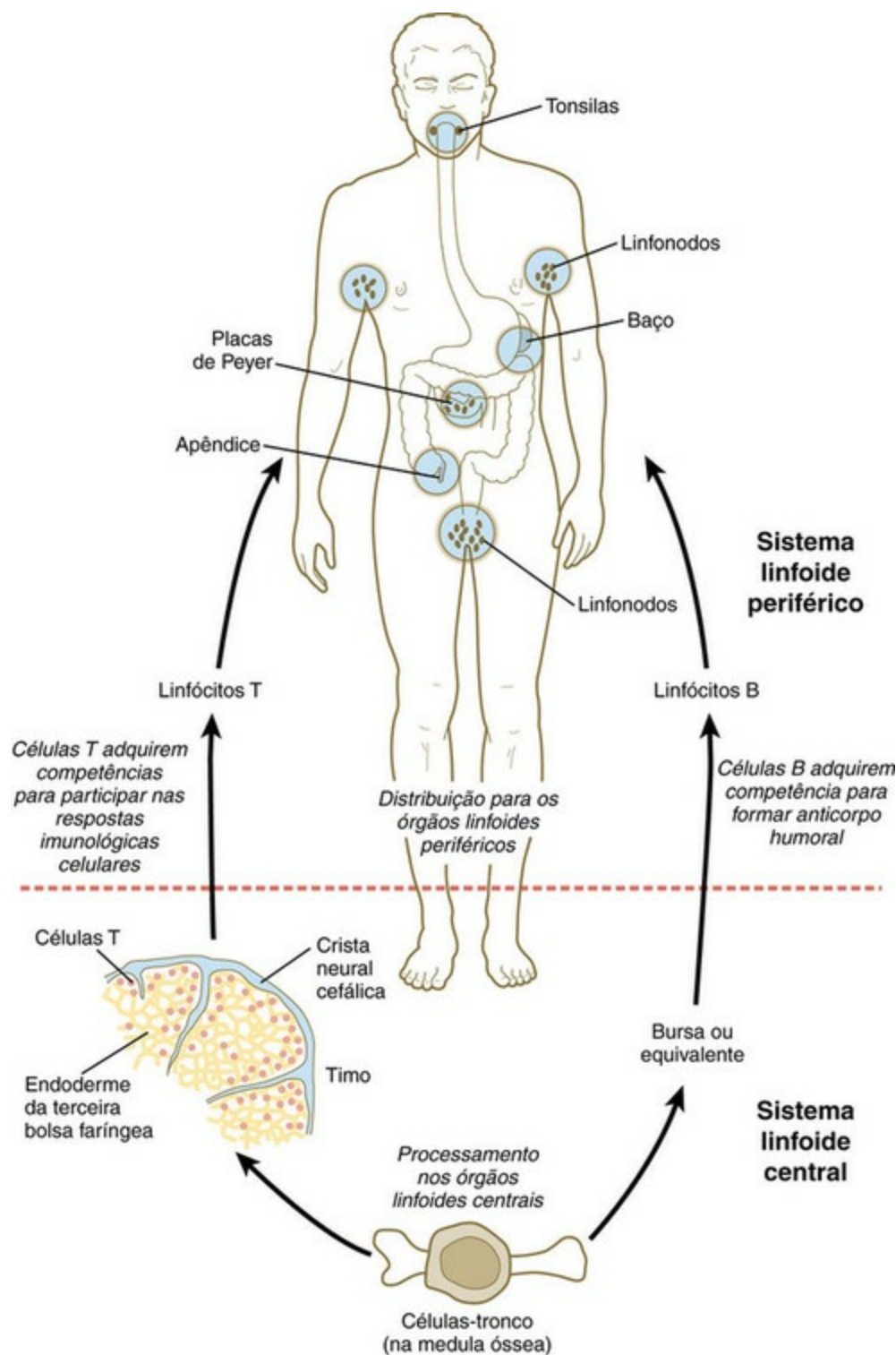


FIG. 14.39 Desenvolvimento embrionário do sistema linfoide.

Formação da Língua

A língua começa a tomar forma a partir de uma série de intumescências ventrais no assoalho da faringe aproximadamente ao mesmo tempo em que o palato se forma na boca. Ocorrem importantes mudanças nas posições dos tecidos da língua, tornando difícil entender as características da forma adulta, sem o conhecimento dos elementos básicos do seu desenvolvimento embrionário.

Em embriões de 5 semanas de idade, a língua é representada por um par de **intumescências laterais linguais** nas regiões ventrais dos primeiros arcos faríngeos e por

duas intumescências medianas ímpares. O **tubérculo ímpar** está localizado entre o primeiro e o segundo arcos e a **cópula** (união) une o segundo e terceiro arcos (Figs. 14.40A e B e 14.41). O forame cego, que marca o local original do primórdio da tireoide, serve como um marco conveniente para delinear a fronteira entre o tubérculo ímpar original e a cópula. Caudalmente à cópula encontra-se outra intumescência, que representa a **epiglote**.

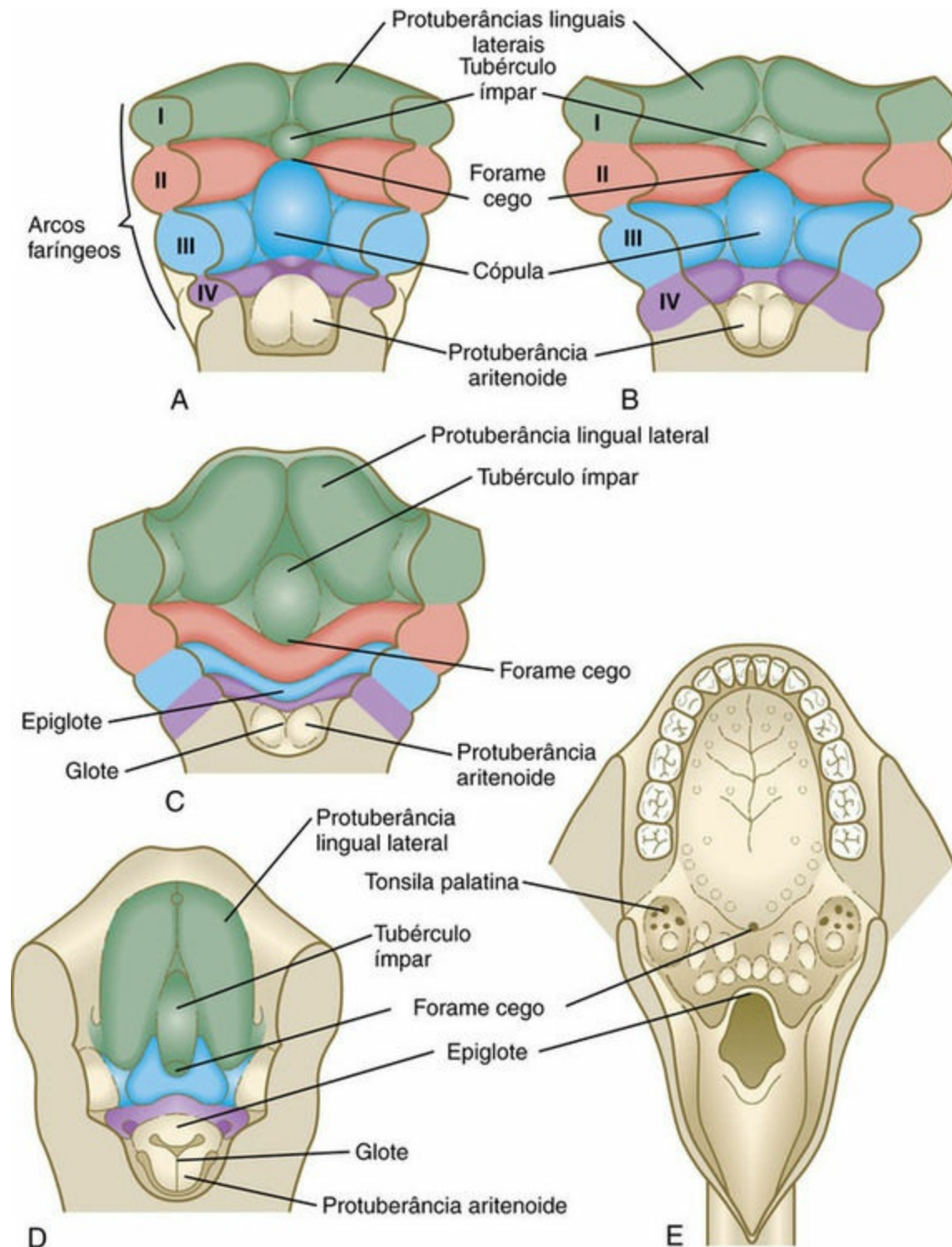


FIG. 14.40 Desenvolvimento da língua visto de cima.

A, Com 4 semanas. **B**, Ao final da 5ª semana. **C**, No início da 6ª semana. **D**, No meio da 7ª semana. **E**, Adulto.

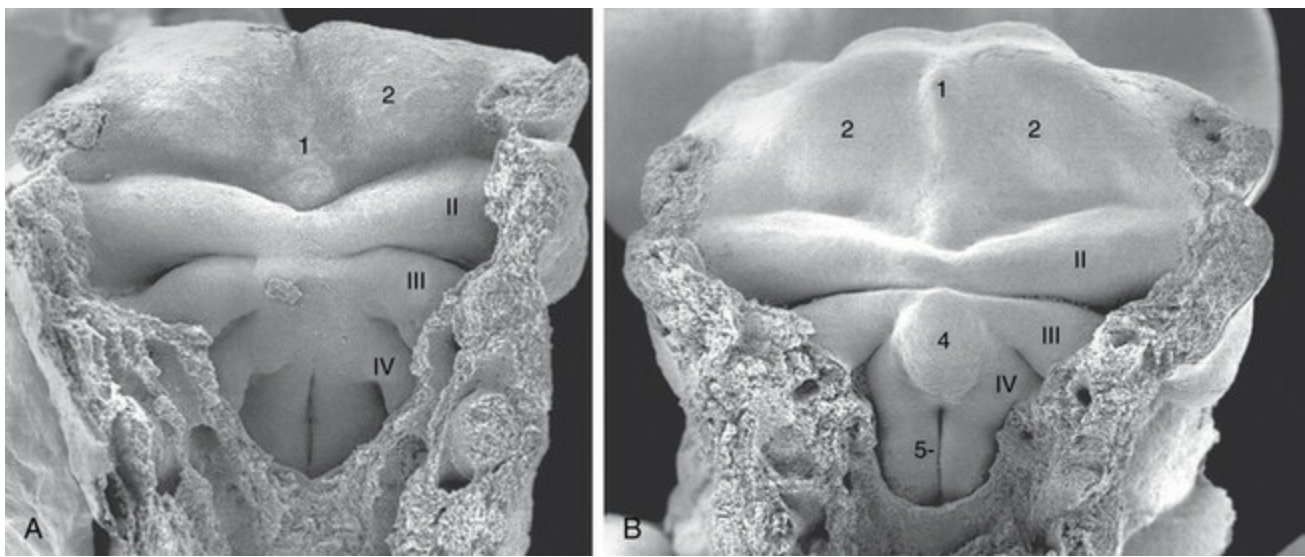


FIG. 14.41 Micrografias eletrônicas de varredura da região abaixo do local de formação da língua em embriões humanos na 5ª semana (A) e na 6ª semana (B). 1, tubérculo ímpar; 2, protuberâncias linguais laterais (no arco I); 4, cópula; 5, Sulco laringotraqueal; II a IV, arcos faríngeos. (De Steding G: The anatomy of the human embryo, Basel, 2009, Karger; cortesia de Dr. J. Mannerr.)

O crescimento do corpo da língua se dá através da grande expansão das intumescências linguais laterais, com uma contribuição mínima do tubérculo ímpar (Fig. 14.40C e D). A raiz da língua é derivada da cópula, juntamente com o tecido ventromedial adicional entre os terceiro e quarto arcos faríngeos.

A superfície dorsal da língua é recoberta por um grande número de papilas. O desenvolvimento das **papilas filiformes**, que constituem a grande massa das papilas, segue um curso que é notoriamente semelhante ao dos folículos pilosos. O ectoderme, que rodeia um núcleo mesenquimal, expressa Hoxc-13 e os fatores de sinalização shh, BMP-2 e BMP-4, e FGF-8. Estes componentes moleculares caracterizam o sistema de sinalização indutiva em quase todos os derivados de origem ectodérmica, incluindo pelos, penas e dentes.

De acordo com a sua inervação pelo nervo hipoglosso (nervo craniano XII), a musculatura da língua migra de uma distância considerável (os **miótomos occipitais [pós-ópticos]**). Semelhantemente aos seus homólogos no membro, os mioblastos expressam Pax-3 durante a sua migração para a língua. A inervação sensorial geral da língua reflete com precisão a origem do epitélio nos arcos faríngeos. O epitélio lingual sobre o corpo da língua é inervado pelo nervo trigêmeo (nervo craniano V), de acordo com a origem das intumescências laterais linguais no primeiro arco. Correspondentemente, a raiz da língua é inervada pelo nervo glossofaríngeo (nervo craniano IX — terceiro arco) e pelo nervo vago (nervo craniano X — quarto arco). O epitélio do segundo arco é recoberto por aquele do terceiro arco; não há inervação sensorial geral da língua pelo sétimo nervo.

Os nervos cranianos VII (facial) e IX inervam as papilas gustativas. A contribuição do nervo craniano VII é facilitada pelo seu ramo *da corda timpânica*, que se junta com o ramo lingual do nervo trigêmeo e tem acesso ao corpo da língua. As papilas gustativas aparecem durante a sétima semana de gestação. Em contraste com a hipótese anterior de que elas são induzidas por fibras dos nervos cranianos aferentes viscerais VII e IX, que

inervam as papilas gustativas após o nascimento, evidências mais recentes sugerem que a formação das papilas gustativas seja independente dos nervos cranianos. Um mecanismo de sinalização intrínseco no epitélio lingual endodérmico, possivelmente mediado por um mecanismo que envolve *shh*, *Gli-1* e embutido, parece ser a base para a formação inicial das papilas gustativas. Quando formado, as papilas gustativas se tornam altamente dependentes da inervação para a sua manutenção. Evidências consideráveis indicam que o feto usa sua capacidade gustativa para monitorar seu ambiente intra-amniótico.

A [Correlação Clínica 14.3](#) apresenta as anomalias e síndromes que envolvem a faringe e os arcos faríngeos.

Correlação clínica 14.3 Anomalias e Síndromes Envolvendo a Faringe e os Arcos Faríngeos

Síndromes que Envolvem o Primeiro Arco Faríngeo

Várias síndromes envolvem a hipoplasia da mandíbula e outras estruturas que surgem a partir do primeiro arco faríngeo. Vários mecanismos podem ser responsáveis por essas síndromes. Muitos têm uma base genética, e outros resultam da exposição a teratógenos ambientais. Os numerosos estudos em camundongos geneticamente modificados estão começando a produzir deformações que podem ter homólogos humanos. Com o delicado equilíbrio entre moléculas sinalizadoras e fatores de transcrição, que estão envolvidos no desenvolvimento dos arcos da faringe, não surpreende que as perturbações na função de genes individuais, seja por meio de mutação ou pela ação de teratógenos, possam resultar em uma anomalia morfológica visível. A hipoplasia da face inferior tem sido associada à ingestão de isotretinoína (um derivado da vitamina A utilizado no tratamento da acne) durante o início da gravidez.

A **síndrome de Pierre Robin** envolve uma extrema **micrognatia** (mandíbula pequena), fenda palatina e defeitos associados da orelha. Um desequilíbrio frequentemente existe entre a dimensão da língua e da mandíbula muito hipoplásica, o que pode conduzir a aflição respiratória causada pela interferência mecânica da língua grande na via aérea faríngea. Embora muitos casos de síndrome de Pierre Robin sejam esporádicos, outros têm uma base genética.

A **síndrome de Treacher Collins** (disostose mandibulofacial) normalmente é herdada como uma condição autossômica dominante. O gene responsável, chamado *TCOF1*, foi identificado. Operando através da proteína **Treacle**, ele afeta a sobrevivência e a proliferação de células da crista neural craniana. Em mutações deste gene, a migração de células da crista neural é normal, mas um aumento na apoptose e uma diminuição da proliferação resultam em uma população muito reduzida de células da crista neural, no primeiro arco faríngeo. Esta síndrome inclui várias anomalias, nem todas elas são encontradas em todos os pacientes. Componentes comuns da síndrome incluem a hipoplasia dos ossos da mandíbula e da face, malformações das orelhas externa e média, fenda palatina ou alta, dentição defeituosa e defeitos na pálpebra inferior ([Fig. 14.42](#)) do

tipo de coloboma.



FIG. 14.42 Gêmeos com a síndrome de Treacher Collins. (Cortesia de A. Burdi, Ann Arbor, Mich.)

A forma mais extrema de hipoplasia do primeiro arco é a **agnatia**, na qual a mandíbula, basicamente, não se forma (Fig. 14.43). Na agnatia grave, as orelhas externas permanecem na região cervical ventral e podem se juntar na linha média ventral.



FIG. 14.43 Agnatia.

A, Visão ventral da face virada para cima de uma criança. **B**, Visão lateral da face de um feto com

Cistos, Seios e Fístulas Laterais

As malformações estruturais como cistos, seios e fístulas laterais, podem estar diretamente relacionadas com a persistência anormal dos sulcos da faringe, bolsas da faringe ou ambos. O **cisto** é uma cavidade completamente fechada, revestida por epitélio que pode ser derivada da persistência de uma parte da bolsa faríngea, um sulco faríngeo ou um seio cervical. Um **seio** é fechado em uma extremidade e aberto para o exterior ou para a faringe. A **fístula** (Latin para “tubo”) é um tubo revestido com epitélio que é aberto em ambas as extremidades, neste caso, para o do lado de fora e para a faringe.

A localização pós-natal destas estruturas marca com precisão a localização dos seus precursores embrionários. As aberturas externas das fístulas são normalmente encontradas anteriormente ao músculo esternocleidomastóideo no pescoço ([Fig. 14.44](#)). As fístulas remanescentes dos sulcos faríngeos II ou III podem resultar do fechamento incompleto do seio cervical pelo tecido do arco hioide. Embora presente desde o nascimento, os cistos cervicais, muitas vezes não se manifestam até após a puberdade. Nessa altura, eles se expandem em virtude do aumento da quantidade de secreção do epitélio de revestimento da superfície interna do cisto, as alterações que correspondem a mudanças na maturação da epiderme normal.

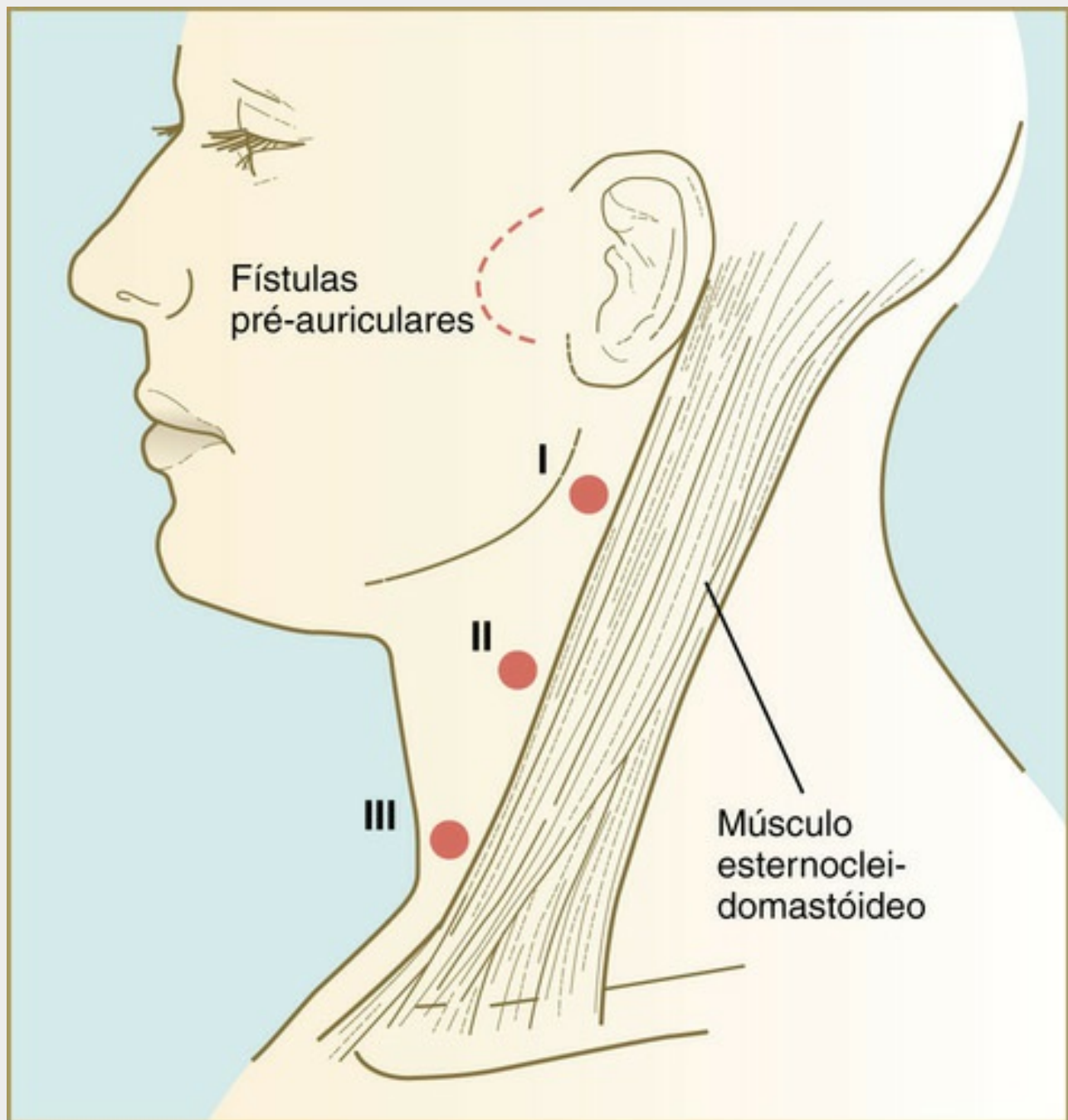


FIG. 14.44 Localizações comuns dos cistos e seios cervicais (branquiais) laterais (*círculos vermelhos*) e das fístulas pré-auriculares. Os numerais romanos se referem à origem dos cistos na fenda cervical.

As **fístulas** ou **seios pré-auriculares**, que são encontrados em uma região triangular na frente da orelha, também são comuns. Assume-se que estas estruturas representem fendas persistentes entre as protuberâncias pré-auricular no primeiro e segundo arcos. As fístulas verdadeiras (**fístulas cervicoauriculares**) representam porções ventrais persistentes do primeiro sulco faríngeo. Estas vão desde a abertura da faringe até algum ponto ao longo da tuba auditiva ou até mesmo o meato acústico externo.

Remanescentes do Duto Tireoglosso

Várias estruturas anormais podem persistir ao longo do caminho do duto tireoglosso. **Tecidos tireoidianos ectópicos** podem ser encontrados em qualquer lugar ao longo do caminho de migração do primórdio da tireoide desde o forame cego na língua até o istmo da glândula tireoide normal (Fig. 14.45). Este fato deve ser considerado no

diagnóstico clínico ou tratamento cirúrgico dos carcinomas e outras condições que afetam o tecido da tireoide. Cistos e seios da linha média envolvendo o ex-duto tireoglosso (Fig. 14.46) são menos comuns.

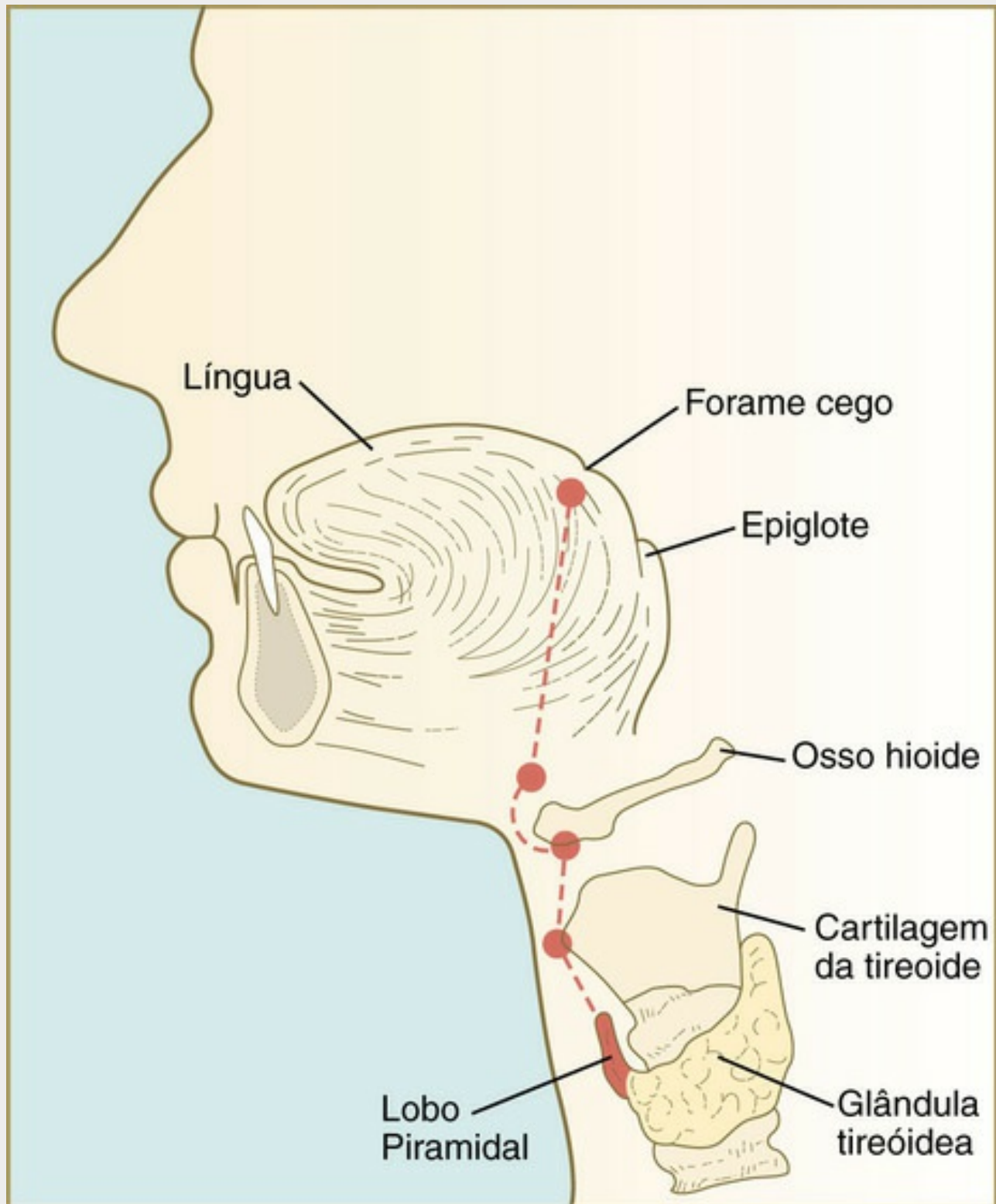


FIG. 14.45 Localizações comuns (*círculos vermelhos*) dos remanescentes do duto tireoglosso.

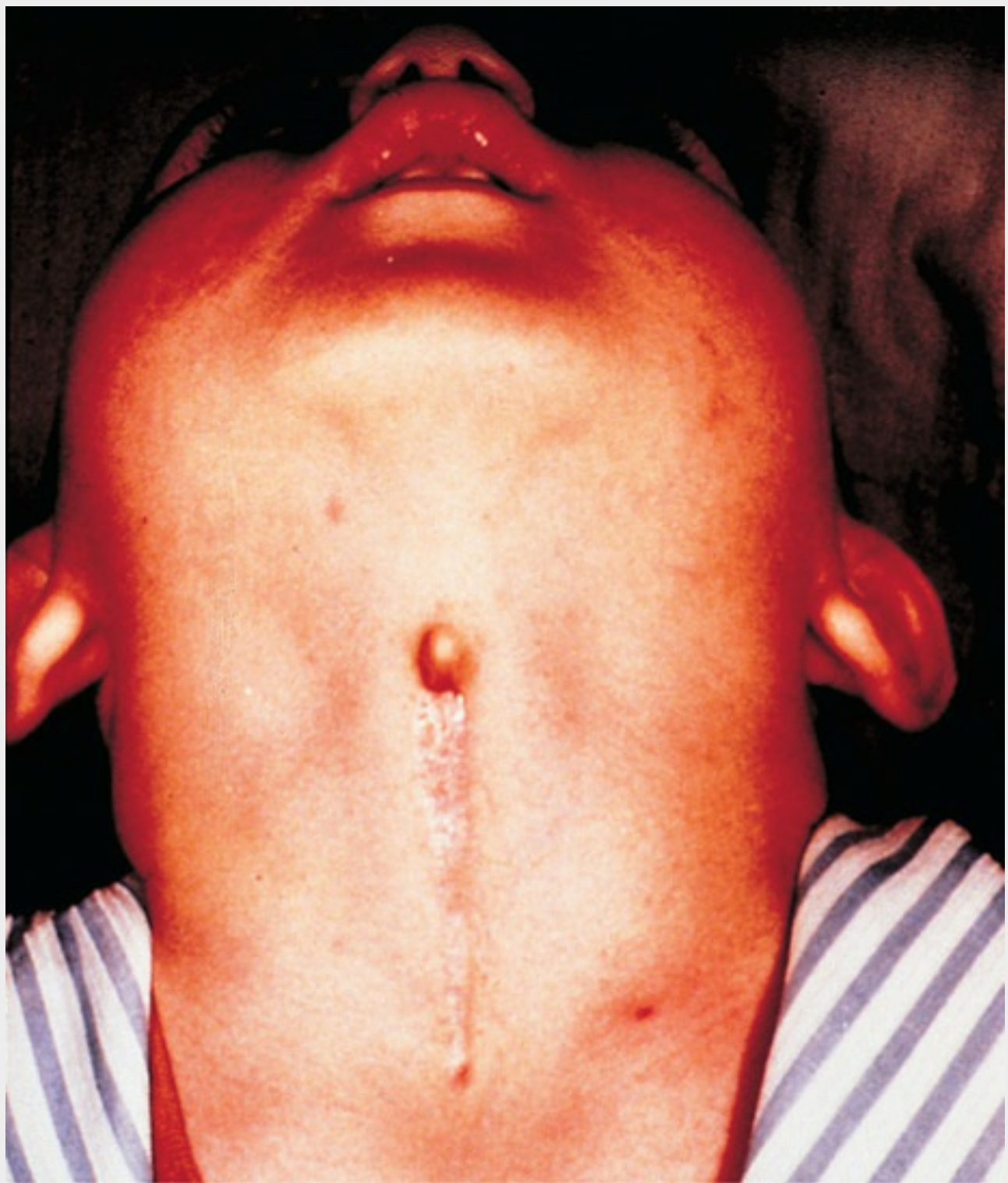


FIG. 14.46 Indivíduo com um seio do duto tireoglosso na linha média ventral do pescoço. (Cortesia de A. Burdi, Ann Arbor, Mich.)

Devido à sua localização, essas entidades podem geralmente ser facilmente diferenciadas de seus homólogos cervicais laterais.

Malformações da Língua

A malformação mais comum da língua é a **anquiloglossia** (língua presa). Esta condição é causada pela regressão subnormal do **freio**, o tecido fino na linha média que liga a superfície ventral da língua ao assoalho da boca. A anquiloglossia não sindrômica é causada por uma mutação no fator de transcrição T-box *TBX22*. Malformações menos comuns da língua são a **macroglossia** e a **microglossia**, que são caracterizadas por

hiperplasia e hipoplasia do tecido lingual. Embora às vezes associada à macroglossia, a **língua sulcada** (Fig. 14.47) não é normalmente associada a grandes distúrbios funcionais.



FIG. 14.47 Língua sulcada. (De Robert J: Gorlin Collection, Division of Oral and Maxillofacial Pathology, University of Minnesota Dental School; cortesia do Dr. Ioannis Koutlas.)

Paratireoide ou Tecido Tímico Ectópicos

Por causa de suas extensas migrações durante a embriogênese, as glândulas paratireoides e os componentes da glândula tímica são frequentemente encontrados em locais anormais (Fig. 14.48). Normalmente, esse deslocamento não é acompanhado por alterações funcionais, mas a consciência da possibilidade da presença de tecido ectópico ou mesmo um número excessivo de glândulas paratireoides é importante para o cirurgião.

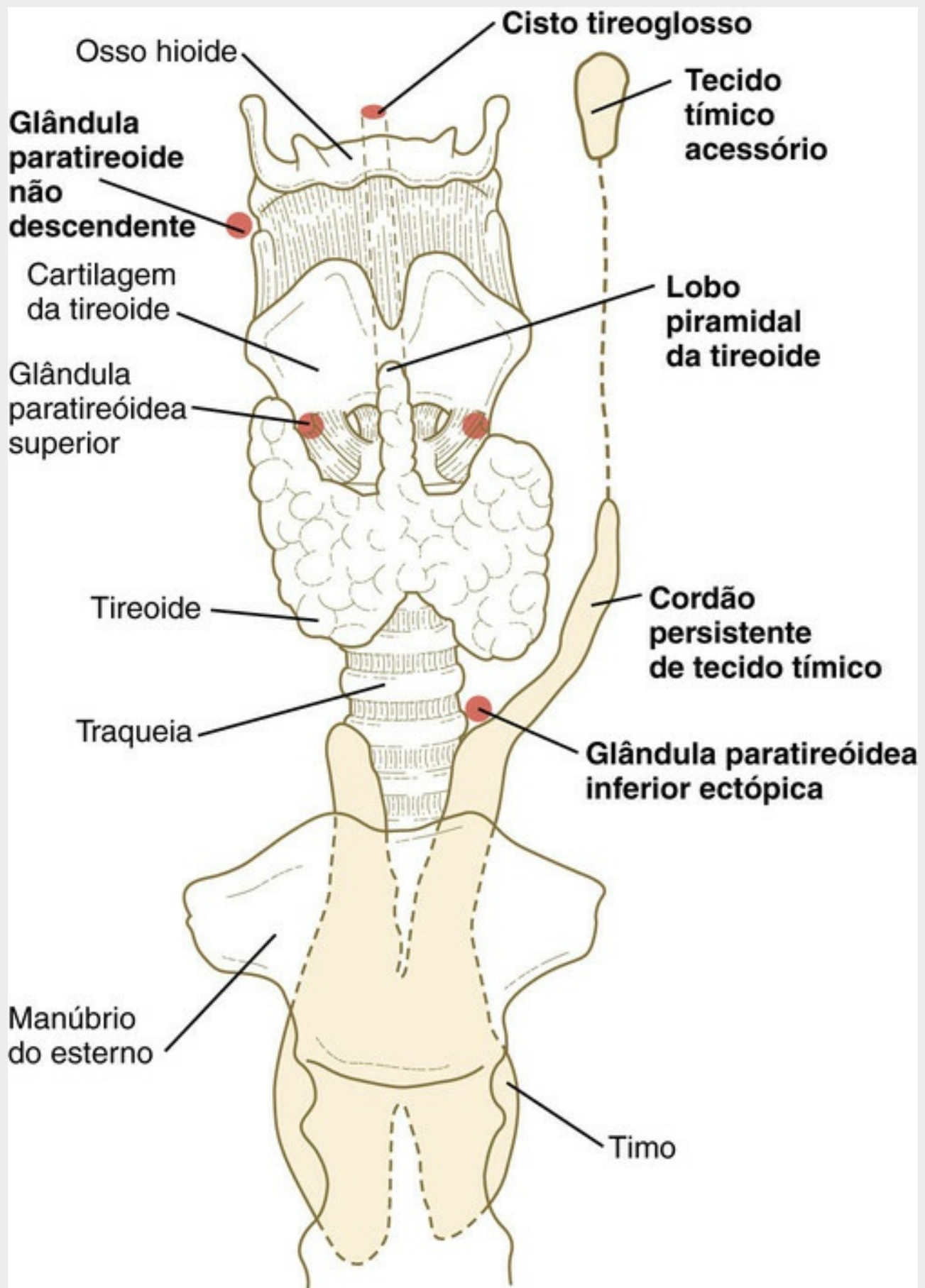


FIG. 14.48 Localizações onde as glândulas faríngeas ou porções das glândulas anormalmente posicionadas podem ser encontradas.

A **síndrome de DiGeorge** é uma deficiência da crista neural craniana e se manifesta por defeitos imunológicos e por hipoparatiroidismo ([Correlação Clínica 12.1](#)). A condição patológica subjacente é a falha na diferenciação do timo e das glândulas paratireoides. As anomalias associadas são malformações das estruturas de primeiro arco e defeitos na via de saída do coração, que contém também uma importante contribuição da crista neural craniana. Os camundongos mutantes *Hoxa-3* exibem muitas das características da síndrome de DiGeorge humana.

Caso Clínico

Uma mulher de 23 anos de idade, de aparência nervosa, reclama com seu médico de sentir-se muito quente, de estar perdendo muito peso, e estar suando mais do que suava anteriormente. No exame físico, sua pele está quente e apresenta uma textura fina, ela tem um leve tremor nos dedos, e seus olhos estão ligeiramente protuberantes. Como parte do prosseguimento do diagnóstico, ela recebeu uma dose de iodo radioativo; em seguida, foi executada uma varredura para localizar o iodo. A varredura mostrou que a maior parte do iodo radioativo estava localizada em uma pequena massa de tecido na base da língua. Foi diagnosticado um crescimento neoplásico na massa de tecido, mas a localização da massa é atribuída a uma malformação congênita. Explique a base embrionária para a localização do crescimento neoplásico.

Resumo

A região craniofacial primitiva surge a partir das porções rostrais do tubo neural, do notocorda e da faringe, as quais são rodeadas por uma série de arcos aórticos pareados. Entre os arcos aórticos e o ectoderme sobrejacente encontram-se grandes massas de mesênquima derivado da crista neural e do mesoderme. Alguns destes componentes mostram evidências de segmentação anatômica ou padrões segmentares de expressão gênica.

As migrações intensas de grupos segmentares de células da crista neural fornecem o mesênquima para grande parte da região facial. A musculatura da região craniofacial é derivada do mesoderme somitomérico ou dos somitos occipitais. O componente de tecido conjuntivo da musculatura facial é de origem da crista neural.

A região da faringe (branquial) é organizada em torno dos pares de arcos faríngeos mesenquimais, que se alternam com bolsas faríngeas revestidas endodermicamente e sulcos faríngeos revestidos ecdodermicamente.

A face e a mandíbula surgem de uma proeminência frontonasal ímpar e processos nasomedial, maxilar e mandibular pareados. Através de crescimento diferencial e de fusão, os processos nasomediais formam a maxila e o lábio, e a proeminência frontonasal constitui a parte superior da face. Os processos mandibulares em expansão se fundem para formar a mandíbula e o lábio. Um sulco lacrimal entre os processos nasolateral e maxilar, por fim, torna-se canalizado formando o ducto nasolacrimal, que liga a órbita à cavidade nasal.

O palato surge a partir da fusão de um processo palatino mediano ímpar e de processos palatinos laterais pareados. O primeiro constitui o palato primário, e este último constitui o palato secundário. A fusão das prateleiras palatinas laterais envolve a remoção da sutura epitelial da linha média por uma combinação de apoptose, migração e transformação de células epiteliais em mesênquima.

O sistema olfatório começa como um par de placoides nasais ectodérmicos espessados. Conforme estes se aprofundam para formar as fossas nasais, eles são cercados pelos processos nasomedial e nasolateral em forma de ferradura. Os processos nasomediais formam a ponte e septo nasal, e os processos nasolaterais formam as asas do nariz. As fossas nasais em aprofundamento invadem a cavidade oral, e somente mais tarde, as cavidades nasais são separadas da cavidade oral pelo palato.

As glândulas salivares surgem como espessamentos epiteliais do epitélio oral. Através de uma série de interações contínuas com o mesênquima circundante, epitélio glandular em expansão se ramifica e se diferencia.

Os dentes se formam a partir de interações entre o ectoderme oral (lâmina dentária) e mesênquima da crista neural. Um dente em desenvolvimento é primeiro um broto dentário, que, em seguida, passa através de uma fase de capuz e de sino. Posteriormente no estágio de sino, as células ectodérmicas (ameloblastos) do órgão do esmalte epitelial começam a formar esmalte, e o epitélio derivado da crista neural (odontoblastos) começa a secretar dentina. Os precursores dos dentes permanentes

formam os primórdios dentários juntamente com os dentes primários mais avançados. As malformações da face são comuns. Muitas, como o lábio leporino e a fenda palatina, representam a persistência de arranjos estruturais que são normais nos estágios embrionários iniciais. Outras, como a holoprosencefalia e o hipertelorismo, resultam de perturbações no crescimento do processo frontonasal. A maioria das malformações faciais parece ter origem multifatorial, envolvendo a susceptibilidade genética e causas ambientais.

Os componentes da faringe (sulcos faríngeos, arcos faríngeos e bolsas faríngeas) dão origem a uma variedade de estruturas. O primeiro arco dá origem aos maxilares superior e inferior e às estruturas associadas. O primeiro sulco e a primeira bolsa, juntamente com o mesênquima associado do primeiro e segundo arcos, formam as diversas estruturas do ouvido externo e médio. O segundo, terceiro e quarto sulcos faríngeos se tornam obliterados e formam a superfície externa do pescoço, e os componentes do segundo ao quarto arcos formam o esqueleto faríngeo e a maior parte da musculatura e do tecido conjuntivo da parte faríngea do pescoço. O endoderme da terceira e da quarta bolsa forma o timo e as glândulas paratireoides. A glândula tireoide surge a partir de uma excrescência endodérmica ventral ímpar da faringe superior.

A língua se origina de várias intumescências ventrais no assoalho da faringe. A maior parte da língua vem das intumescências linguais laterais pareadas na região dos primeiros arcos da faringe. O tubérculo ímpar e a cópula também contribuem para a formação da língua. A musculatura da língua, juntamente com o nervo hipoglosso (nervo craniano XII), que abastece os músculos, surge dos somitos occipitais. A inervação sensorial geral da língua (dos nervos cranianos V, IX e X) corresponde à origem embrionária da parte inervada da língua. Os nervos cranianos VII e IX inervam as papilas gustativas na língua.

Muitas malformações da parte inferior da face e da mandíbula estão relacionadas à hipoplasia dos primeiros arcos faríngeos. Cistos, seios e fístulas do pescoço são geralmente causados pela persistência anormal de bolsas ou sulcos faríngeos. Tecidos glandulares ectópicos (tireoide, timo ou paratireoide) são explicados pela persistência de restos teciduais ao longo do percurso de migração das glândulas. Certas síndromes (p. ex., a síndrome de DiGeorge), que, aparentemente, afetam diferentes órgãos, podem ser atribuídas aos defeitos da crista neural.

Questões de Revisão

1. O nervo facial (nervo craniano VII) inerva músculos derivados de qual arco faríngeo?
A Primeiro
B Segundo
C Terceiro
D Quarto
E Sexto
2. O lábio leporino resulta da falta de fusão dos:
A Processos nasomedial e nasolateral
B Processos nasomedial e maxilar
C Processos nasolateral e maxilar
D Processos nasolateral e mandibular
E Processos nasomedial e mandibular
3. Em casos de holoprosencefalia, os defeitos de estruturas faciais são geralmente secundários aos defeitos da (o):
A Faringe
B Cavidade oral
C Prosencéfalo
D Olhos
E Rombencéfalo
4. A Cartilagem de Meckel é uma estrutura proeminente na formação inicial do(a):
A Maxila
B Palato duro
C Septo nasal
D Palato mole
E Mandíbula
5. Uma indução precoce no desenvolvimento do dente consiste no ectoderme do epitélio dentário que atua no mesênquima da crista neural subjacente. Qual das seguintes moléculas é um importante mediador do estímulo indutor?
A BMP-4

B Tenascina

C Hoxb-13

D Msx-1

E Sindecana

6. Um menino de 15 anos de idade, com acne leve, desenvolveu uma erupção suave ao longo da borda anterior do músculo esternocleidomastóideo. Que condição embriológica seria incluída no diagnóstico diferencial?
7. O médico do garoto de 15 anos descrito na pergunta anterior determinou que o menino tinha um cisto congênito que precisava ser removido cirurgicamente. O que o cirurgião deve considerar durante a remoção do cisto?
8. Por que uma pessoa, às vezes, fica com o nariz escorrendo, quando está chorando?
9. Uma mulher que tomou um medicamento anticonvulsivante durante a décima semana de gravidez deu à luz um bebê com lábio leporino bilateral e fenda palatina. Ela processou o médico, culpando a droga pelas malformações faciais, e você é chamado como perito pela defesa. Qual seria a base para o seu caso?
10. Uma mulher que tomava em média três bebidas misturadas por dia durante a gravidez deu à luz um bebê que era levemente retardado e que tinha um pequeno entalhe em um lábio superior arrebitado e uma reduzida sensibilidade olfativa. O que constitui a base para esta constelação de defeitos?

Referências

- Allam, K. A., et al. The spectrum of median craniofacial dysplasia. *Plast Reconstr Surg*. 2011; 127:812–821.
- Alt, B., et al. Arteries define the position of the thyroid gland during its developmental relocalisation. *Development*. 2006; 133:3797–3804.
- Barteczko, K., Jacob, M. A re-evaluation of the premaxillary bone in humans. *Anat Embryol*. 2004; 207:417–437.
- Bei, M. Molecular genetics of tooth development. *Curr Opin Genet Dev*. 2009; 19:504–510.
- Brugmann, S. A., et al. Wnt signaling mediates regional specification in the vertebrate face. *Development*. 2007; 134:3283–3295.
- Carstens, M. H. Neural tube programming and craniofacial cleft formation, I: the neuromeric organization of the head and neck. *Eur J Paediatr Neurol*. 2004; 8:181–210.
- Carstens, M. H. Development of the facial midline. *J Craniofac Surg*. 2002; 13:129–187.
- Chai, Y., Maxson, R. E. Recent advances in craniofacial morphogenesis. *Dev Dyn*. 2006; 235:2353–2375.
- Clouthier, D. E., Garcia, E., Schilling, T. F. Regulation of facial morphogenesis by endothelin signaling: insights from mice and fish. *Am J Med Genet A*. 2010; 152A:2962–2973.
- Cobourne, M. T., Sharpe, P. T. Making up the numbers: the molecular control of mammalian dental formula. *Semin Cell Dev Biol*. 2010; 21:314–324.
- Cohen, M. M., Shiota, K. Teratogenesis of holoprosencephaly. *Am J Med Genet*. 2002; 109:1–15.
- Cordero, D. R., et al. Cranial neural crest cells on the move: their roles in craniofacial development. *Am J Med Genet A*. 2011; 155:270–279.
- Couly, G., et al. Interactions between Hox-negative cephalic neural crest cells and the foregut endoderm in patterning the facial skeleton in the vertebrate head. *Development*. 2002; 129:1061–1082.
- Creuzet, S., Couly, G., Le Douarin, N. M. Patterning of the neural crest derivatives during development of the vertebrate head: insights from avian studies. *J Anat*. 2005; 207:447–459.
- de Felice, M., Di Lauro, R. Minireview: Intrinsic and extrinsic factors in thyroid gland development: an update. *Endocrinology*. 2011; 152:2948–2956.
- Depew, M. J., Compagnucci, C. Tweaking the hinge and caps: testing a model of the organization of jaws. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2008; 310B:315–335.
- Depew, M. J., et al. Reassessing the *Dlx* code: the genetic regulation of branchial arch skeletal pattern and development. *J Anat*. 2005; 207:501–561.
- Fagman, H., Nilsson, M. Morphogenetics of early thyroid development. *J Mol Endocrinol*. 2011; 46:R33–R42.
- Gitton, Y., et al. Evolving maps in craniofacial development. *Semin Cell Dev Biol*. 2010; 21:301–308.

- Gordon, J., Manley, N. R. Mechanisms of thymus organogenesis and morphogenesis. *Development*. 2011; 138:3865–3878.
- Gorlin, R. J., Cohen, M. M., Hennekam, R. C.M. *Syndromes of the head and neck*, ed 4. Oxford: Oxford University Press; 2001.
- Graham, A. Deconstructing the pharyngeal metamere. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*. 2008; 310B:336–344.
- Graham, A., Okabe, M., Quinlan, R. The role of the endoderm in the development and evolution of the pharyngeal arches. *J Anat*. 2005; 207:479–487.
- Greene, R. M., Pisano, M. M. Palate morphogenesis: current understanding and future directions. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2010; 90:133–154.
- Gritli-Linde, A. Molecular control of secondary palate development. *Dev Biol*. 2007; 301:309–336.
- Hanken J., Hall B.K., eds. The skull. *Development*; vol 1. University of Chicago Press, Chicago, 1993.
- Helms, J. A., Cordero, D., Tapadia, M. D. New insights into craniofacial morphogenesis. *Development*. 2005; 132:851–861.
- Hinrichsen, K. The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 1985; 98:1–79.
- Jheon, A. H., Schneider, R. A. The cells that fill the bill: neural crest and the evolution of craniofacial development. *J Dent Res*. 2009; 88:12–21.
- Jiang, R., Bush, J. O., Lidral, A. C. Development of the upper lip: morphogenetic and molecular mechanisms. *Dev Dyn*. 2006; 235:1152–1166.
- Kantaputra, P. N. Dentinogenesis imperfecta-associated syndromes. *Am J Med Genet A*. 2001; 104A:75–78.
- Kantaputra, P. N., Gorlin, R. J. Double dens invaginatus of molarized maxillary central incisors, premolarization of maxillary lateral incisors, multituberculism of the mandibular incisors, canines and first molar, and sensorineural hearing loss. *Clin Dysmorphol*. 1992; 1:128–136.
- Kantaputra, P. N., Matangkasombut, O., Sripathomsawat, W. Split hand-split-foot-ectodermal dysplasia and amelogenesis imperfecta with a *TP63* mutation. *Am J Med Genet A*. 2012; 158A:188–192.
- Kantaputra, P. N., et al. Cleft lip and cleft palate, ankyloglossia, and hypodontia are associated with *TBX22* mutations. *J Dent Res*. 2011; 90:450–455.
- Kantaputra, P., et al. The smallest teeth in the world are caused by mutations in the *PCNT* gene. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A:1398–1403.
- Kassai, Y., et al. Regulation of mammalian tooth cusp patterning by ectodin. *Science*. 2005; 309:2067–2070.
- Kawauchi, S., et al. *FGF8* expression defines a morphogenetic center required for olfactory neurogenesis and nasal cavity development in the mouse. *Development*. 2005; 132:5211–5223.
- Kelberman, D., et al. Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse. *Endocr Rev*. 2009; 30:790–829.
- Kjaer, I. Orthodontics and foetal pathology: a personal view on craniofacial patterning. *Eur J Orthodont*. 2010; 32:140–147.

- Klingensmith, J., et al. Roles of bone morphogenetic protein signaling and its antagonism in holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010; 154C:43–51.
- Knox, S. M., et al. Parasympathetic innervation maintains epithelial progenitor cells during salivary organogenesis. *Science*. 2010; 329:1645–1647.
- Kuratani, S. Craniofacial development and the evolution of vertebrates: the old problems on a new background. *Zool Sci*. 2005; 22:1–19.
- Lee, S.-H., et al. A new origin for the maxillary jaw. *Dev Biol*. 2004; 276:207–224.
- Liu, B., Rooker, S. M., Helms, J. A. Molecular control of facial morphology. *Semin Cell Dev Biol*. 2010; 21:309–313.
- Mangold, E., Ludwig, K. U., Nöthen, M. M. Breakthroughs in the genetics of craniofacial clefting. *Trends Mol Med*. 2011; 17:725–733.
- Mehta, A., Dattani, M. T. Developmental disorders of the hypothalamus and pituitary gland associated with congenital hypopituitarism. *Best Pract Clin Endocrinol Metabol*. 2008; 22:191–206.
- Meng, L., et al. Biological mechanisms in palatogenesis and cleft palate. *J Dent Res*. 2009; 88:22–33.
- Merida-Velasco, J. R., et al. Development of the human temporomandibular joint. *Anat Rec*. 1999; 255:20–33.
- Minoux, M., Rijli, F. M. Molecular mechanisms of cranial neural crest migration and patterning in craniofacial development. *Development*. 2010; 137:2605–2621.
- Mitsiadis, T. A., Graf, D. Cell fate determination during tooth development and regeneration. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2009; 87:199–211.
- Müller, F., O’Rahilly, R. Olfactory structures in staged human embryos. *Cells Tissues Organs*. 2004; 178:93–116.
- Nie, X., Luukko, K., Kettunen, P. BMP Signalling in craniofacial development. *Int J Dev Biol*. 2006; 50:511–521.
- Noden, D. M., Francis-West, P. The differentiation and morphogenesis of craniofacial muscles. *Dev Dyn*. 2006; 235:1194–1218.
- Noden, D. M., Trainor, P. A. Relations and interactions between cranial mesoderm and neural crest populations. *J Anat*. 2005; 207:575–601.
- Patel, V. N., Rebustini, I. T., Hoffman, M. P. Salivary gland branching morphogenesis. *Differentiation*. 2006; 74:349–364.
- Raetzman, L. T., Cai, J. X., Camper, S. A. *Hes1* is required for pituitary growth and melanotrope specification. *Dev Biol*. 2007; 304:455–466.
- Rodríguez-Vázquez, J. F., et al. Morphogenesis of the second pharyngeal arch cartilage (Reichert's cartilage) in human embryos. *J Anat*. 2006; 208:179–189.
- Smith, T. D., Bhatnagar, K. P. The human vomeronasal organ, part II: prenatal development. *J Anat*. 2000; 197:421–436.
- Song, Y., et al. Control of retinoic acid synthesis and FGF expression in the nasal pit is required to pattern the craniofacial skeleton. *Dev Biol*. 2004; 276:313–329.

- Szabo-Rogers, H. L., et al. New directions in craniofacial morphogenesis. *Dev Biol.* 2010; 341:84–94.
- Tapadia, M. D., Cordero, D. R., Helms, J. A. It's all in your head: new insights into craniofacial development and deformation. *J Anat.* 2005; 207:461–477.
- Thesleff, I., Mikkola, M. The role of growth factors in tooth development. *Int Rev Cytol.* 2002; 217:93–135.
- Townsend, G., et al. Morphogenetic fields within the human dentition: a new, clinically relevant synthesis of an old concept. *Arch Oral Biol.* 2009; 54S:S34–S44.
- Trainor, P. A. Craniofacial birth defects: The role of neural crest cells in the etiology and pathogenesis of Treacher Collins syndrome and the potential for prevention. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A:2984–2994.
- Tucker, A., Matthews, K. L., Sharpe, P. T. Transformation of tooth type induced by inhibition of BMP signaling. *Science.* 1998; 282:1136–1138.
- Tucker, A., Sharpe, P. The cutting-edge of mammalian development: how the embryo makes teeth. *Nat Rev Genet.* 2004; 5:499–508.
- Tucker, A., et al. FGF-8 determines rostral-caudal polarity in the first branchial arch. *Development.* 1998; 126:51–61.
- Zhang, Z., et al. Antagonistic actions of Msx1 and Osr2 pattern mammalian teeth into a single row. *Science.* 2009; 323:1232–1234.
- Zhu, X., Rosenfeld, M. G. Transcriptional control of precursor cell proliferation in the early phases of pituitary development. *Curr Opin Genet Dev.* 2004; 14:567–574.

Sistemas Digestório e Respiratório e Cavidades Corporais

A formação inicial do sistema digestório pelo dobramento lateral da camada germinativa do endoderme formando um tubo é descrito no [Capítulo 6](#). Do seu início como um intestino tubular simples, o desenvolvimento do sistema digestório prossegue em vários níveis, incluindo padronização molecular, alongamento e morfogênese do tubo digestório, em si, induções e interações teciduais, levando à formação das glândulas digestórias e à maturação bioquímica do epitélio secretor e absorptivo associado ao sistema digestório. [Correlações Clínicas 15.1 a 15.3](#), posteriormente no capítulo, discutirão malformações associadas ao sistema digestório.

A formação do sistema respiratório começa com um brotamento ventral imponente no tubo digestório. No entanto, rapidamente, este brotamento embarca em um curso único de desenvolvimento embora ainda seguindo alguns dos padrões básicos de interações epiteliomesenquimal características de outras glândulas associadas ao tubo digestório. Inicialmente, os sistemas digestório e respiratório se formam em uma cavidade comum do corpo, mas devido às necessidades funcionais, a subdivisão dessa cavidade primitiva em componentes torácico e abdominal é necessária. Mais tarde neste capítulo, a [Correlação Clínica 15.4](#) apresentará malformações associadas ao sistema respiratório, e a [Correlação Clínica 15.5](#) discutirá malformações relacionadas com outras cavidades corporais.

Sistema Digestório

O [Capítulo 6](#) descreve a formação do tubo digestório primitivo endodérmico, que é limitado em sua extremidade cefálica pela **membrana orofaríngea** e em sua extremidade caudal pela **placa (membrana) cloacal** ([Fig. 6.20](#)). Por causa de sua íntima relação com o saco vitelino através do pedúnculo do saco vitelino, o intestino pode ser dividido em um intestino anterior, um intestino médio com fundo aberto e um intestino posterior.

Padronização do Intestino

A padronização inicial do endoderme intestinal começa durante o período tardio da gastrulação, com o endoderme recém-formado em forma de lâmina começando a formar um tubo intestinal. Após a ampla padronização inicial em domínios anteriores e posteriores por **nodal** e **fator de crescimento do fibroblasto-4** (FGF-4), respectivamente, a total organização do intestino gradualmente ganha forma. Muito da padronização e da morfogênese inicial do intestino ocorre em resposta às ações de vários conjuntos de sinalizações moleculares. Como o desenvolvimento e a organogênese inicial ocorrem, as mesmas moléculas de sinalização são reutilizadas. Paradoxalmente, a mesma molécula pode desempenhar papéis opostos na mesma região, porém em momentos diferentes (ou seja, ela primeiro pode atuar como um estimulador e depois, dentro de horas ou dias, pode funcionar como um inibidor).

A padronização da extensa área do intestino anterior ocorre através da inibição dos sinais Wnt ([Fig. 15.1](#)). O domínio do intestino anterior é então marcado pela expressão dos fatores de transcrição, **Sox-2**, **Hhex** e **Foxa-2**. Em contraste, um mix de atividades pelos Wnts, FGF e as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), juntamente com o ácido retinoico, reprime a identidade do intestino anterior e mantém a identidade regional do intestino posterior. Isto é marcado pela expressão do fator de transcrição **Cdx-2** ao longo do extenso intestino posterior e posteriormente pela expressão de **Pdx-1** no intestino médio que surge como região com sua individualidade. O Cdx-2 atua com uma gama de atividade **Hox** ([Fig. 15.2](#)), que é expresso em todo o intestino. A atividade de moléculas específicas de sinalização está associada a pontos de transição importantes ao longo do intestino. O **FGF-4** é fortemente expresso nas proximidades do limite dos intestinos anterior e médio (em torno da junção duodeno-jejuno) e o **FGF-10** está associado ao estabelecimento do ceco.

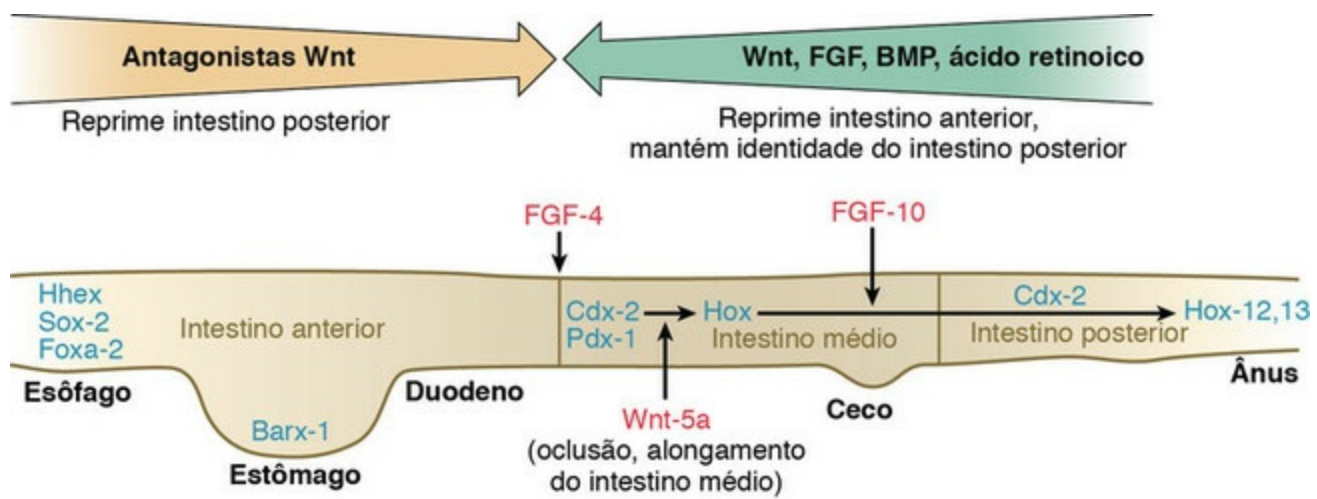


FIG. 15.1 Padronização Inicial do Intestino.

Veja o texto para os detalhes. *Letras vermelhas*, moléculas de sinalização; *letras azuis*, fatores de transcrição.

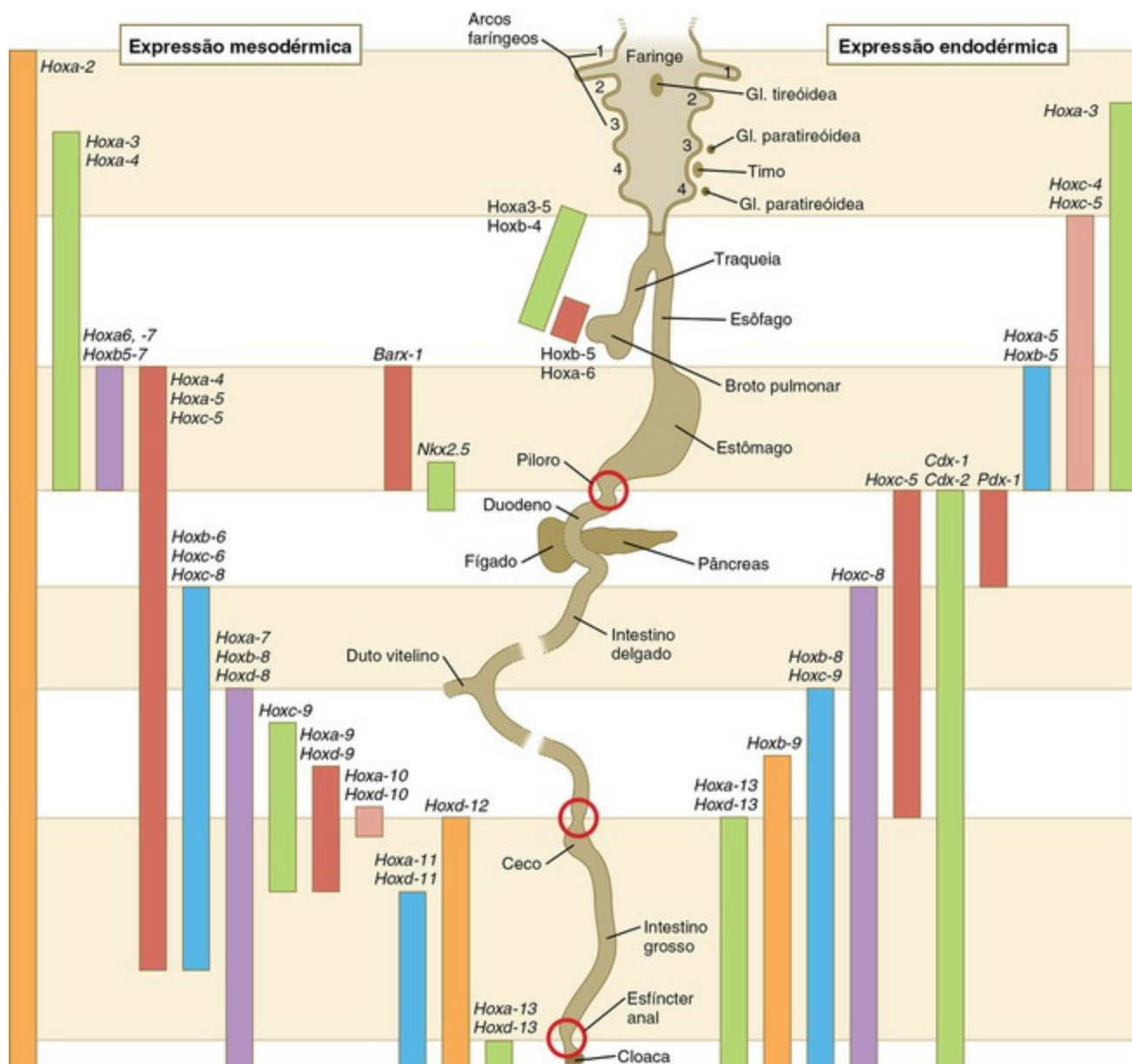


FIG. 15.2 A expressão do gene *Hox* ao longo do desenvolvimento do trato digestório.

Expressão ao longo do endoderme intestinal (*direita*) e no mesoderme associado ao intestino

(esquerda). Os círculos representam áreas onde os esfíncteres estão localizados.

Em grande parte pela ação do **cdx-2**, a expressão ordenada de genes homeobox, então, assume a padronização regional do sistema digestório (**Fig. 15.2**).

Camundongos portadores de cópias mutantes de alguns destes genes desenvolvem várias malformações estruturais comuns do aparelho digestório que ocorrem em seres humanos. Mais drasticamente, camundongos deficientes em ácido retinoico, uma molécula de padronização inicial ampla, falha ao formar pulmões e apresenta defeitos graves de outros derivados posteriores do intestino anterior, como estômago, duodeno e fígado. O desenvolvimento adequado do tubo digestório envolve alongamento contínuo, herniação passando pela parede corporal, a rotação e os giros e dobramentos para o alojamento eficiente na cavidade do corpo, bem como a histogênese e posterior maturação funcional.

No final do primeiro mês, o pequeno divertículo do endoderme, que representa primórdios das principais glândulas digestórias, pode ser identificado (**Fig. 15.3**) (Desenvolvimento da faringe e dos seus derivados glandulares é discutido no **Capítulo 14**). As glândulas digestórias e estruturas respiratórias crescem em padrões complexos de ramificação, assemelhando-se, como o resultado de contínuas interações epiteliomesenquimais. Estas interações também ocorrem no desenvolvimento do próprio tubo digestório, com influências mesenquimais regionais específicas determinando o caráter do epitélio de revestimento da porção do trato digestório.

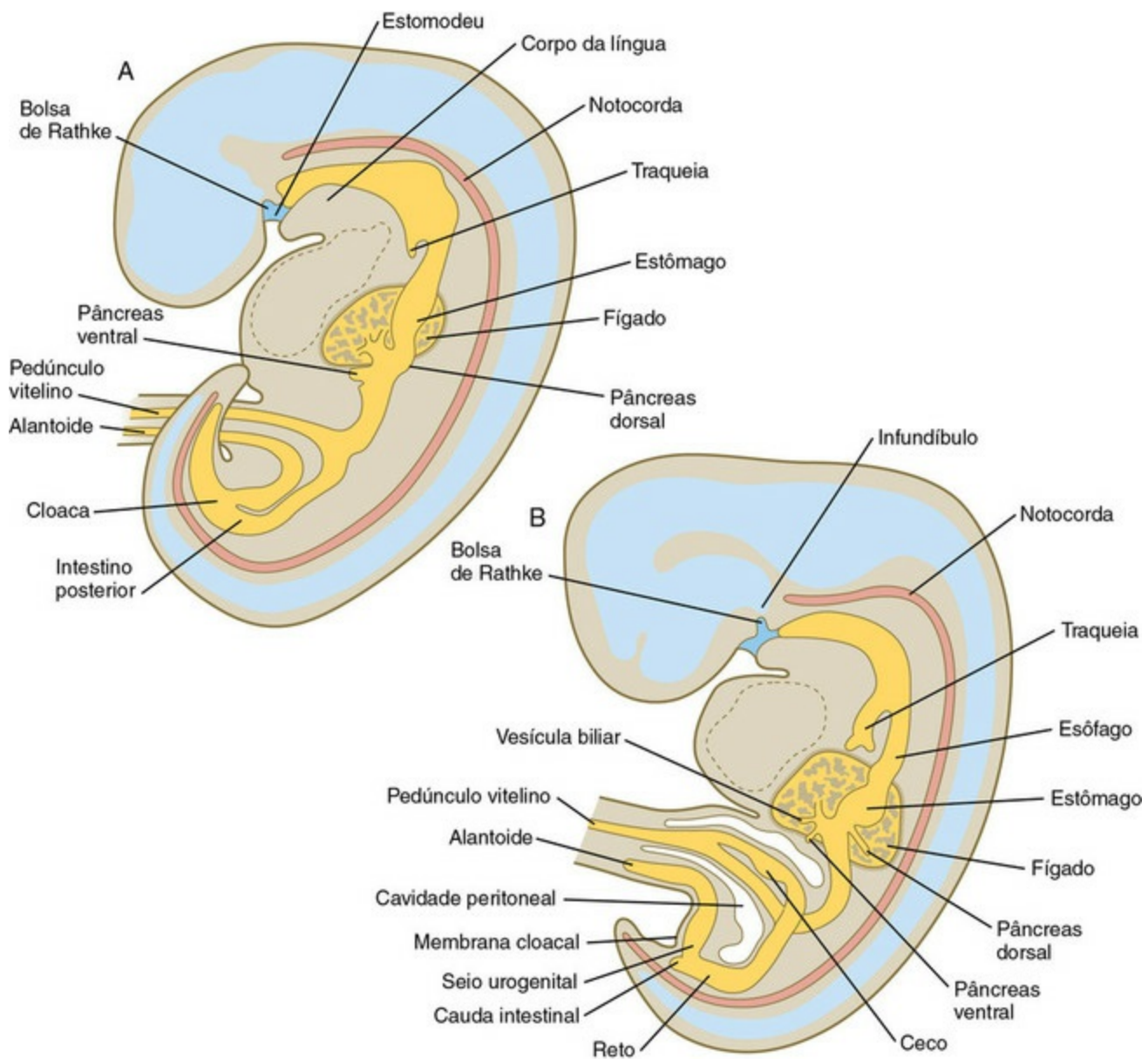


FIG. 15.3 Os estágios iniciais da formação do trato digestório, vistos em corte sagital. **A**, No início da quinta semana, **B**, No início da sexta semana.

Cada um dos derivados glandulares do trato digestório, bem como as principais regiões ao longo do intestino, é o resultado de uma específica resposta a um conjunto de sinais ambientais por uma pequena população de células para cada órgão. Em um primeiro nível, determinadas regiões do intestino devem ser preparadas para serem responsivas ou refratárias a esses sinais. Por exemplo, depois que o intestino anterior é totalmente especificado pela supressão de sinais de Wnt e FGF, a sinalização do fator de crescimento transformante- β (TGF- β) restringe a especificação do endoderme do intestino anterior para permitir que os endodermes pré-hepático e pré-pancreático sejam receptivos a sinais indutores. Do mesmo modo, outras influências sobre o lado dorsal do intestino anterior reprimem a capacidade destas células de se tornarem fígado ou pâncreas.

Durante a neurulação, como a cabeça curva bruscamente para criar o intestino anterior, o endoderme ventral do intestino anterior está intimamente oposto a duas massas mesodérmicas: o mesoderme cardíaco e o primórdio do septo transversal (**Fig. 15.4**). Os altos níveis de FGF, secretados pelo mesoderme cardíaco e o ácido retinoico também

induzem a formação do fígado, broto pulmonar e da tireoide (**Fig. 15.4**). O BMP-4, a partir do mesoderme do septo transversal, também é necessário para a indução do fígado. Por outro lado, os movimentos do endoderme transportam as células do pâncreas ventral longe o suficiente do mesoderme cardíaco para o expor a um baixo nível de FGF, permitindo assim que o pâncreas ventral se desenvolva. Para o pâncreas dorsal se desenvolver, o *sonic hedgehog* (shh) produzido localmente deve ser inativado pela activina e pelo FGF emanado do notocorda. Além disso, o ácido retinoico do mesoderme somítico é necessário para a indução do pâncreas dorsal. Entretanto, no intestino posterior, a ação do Wnt e de outras moléculas de sinalização reprimem a expressão de genes, como **Hhex** e **Pdx-1**, que são essenciais para a formação do fígado e pâncreas, respectivamente.

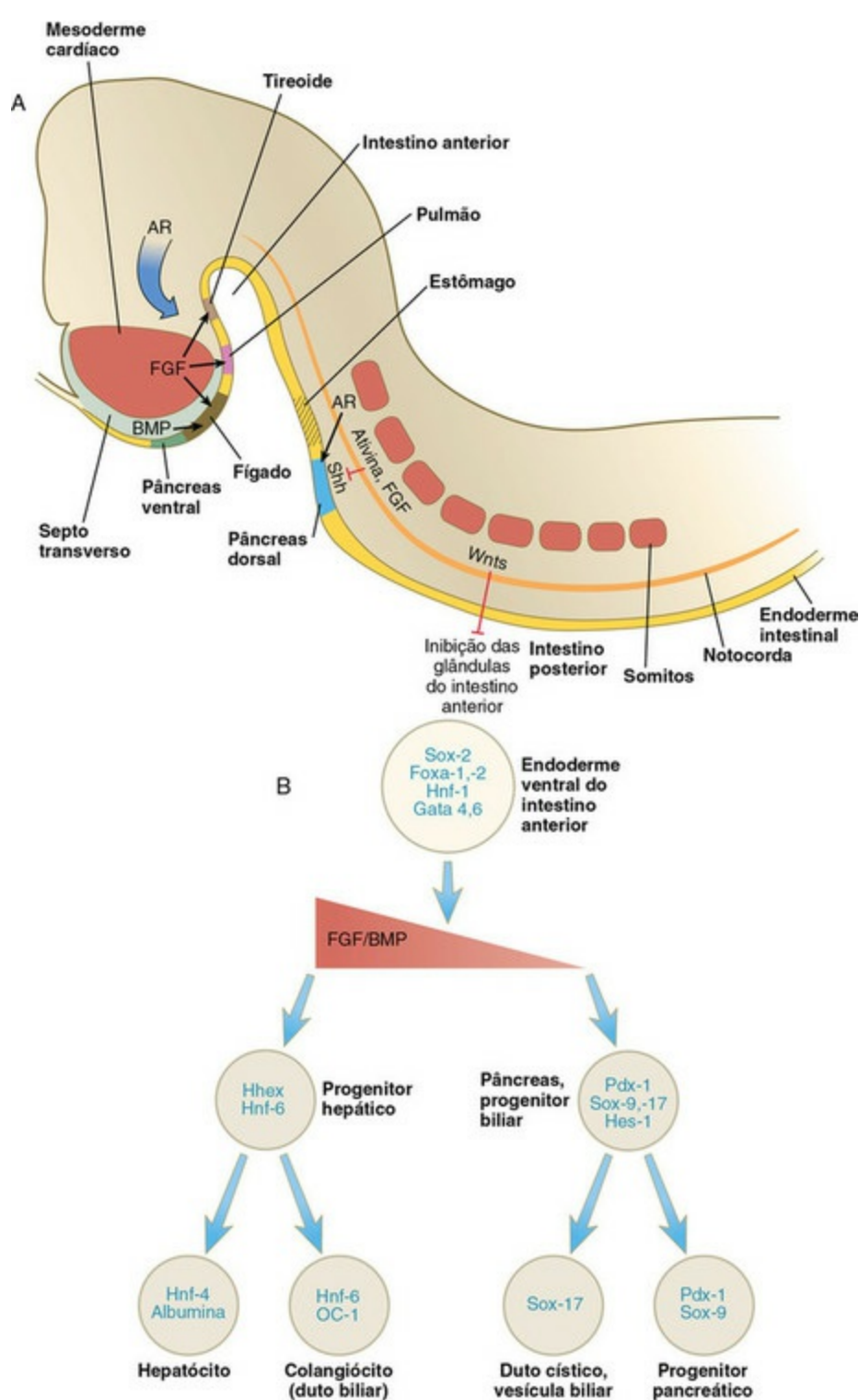


FIG. 15.4 **A**, Principais eventos de sinalização envolvidos na indução das glândulas oriundas do endoderme intestinal. **B**, Alguns dos fatores de transcrição importantes expressos em fases iniciais do desenvolvimento do fígado e pâncreas. A fatia vermelha representa o gradiente do fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e da proteína morfogenética óssea (BMP), as quais são necessárias em concentrações elevadas para a formação do fígado e em baixa concentração para o desenvolvimento pancreático. AR, ácido retinoico; shh, *sonic hedgehog*.

A indução destes órgãos é marcada pela ativação de fatores de transcrição específicos para o órgão e para o estágio de desenvolvimento desse órgão. Alguns desses fatores são representados esquematicamente na [Fig. 15.4B](#).

Formação do Esôfago

Precisamente caudal à mais posterior bolsa faríngea de um embrião na 4ª semana, a faringe torna-se bruscamente estreitada, e uma pequena protuberância ventral (broto pulmonar) aparece (**Fig. 6.20**). A região do intestino anterior imediatamente caudal ao broto pulmonar é o esôfago. Este segmento é inicialmente muito curto, com o estômago aparentemente chegando quase na faringe. No segundo mês do desenvolvimento, durante o qual o intestino alonga-se consideravelmente, o esôfago assume suas proporções em relação à localização do estômago quase semelhantes às proporções pós-natal.

Embora o esôfago grosseiramente assemelhe-se a um tubo simples, ele sofre uma série de alterações marcantes de diferenciação em nível tecidual. Em seus estágios iniciais, o epitélio de revestimento endodérmico do esôfago é estratificado colunar. Com oito semanas, o lúmen do esôfago é parcialmente ocluído pelo epitélio, e grandes vacúolos surgem (**Fig. 15.5**). Nas semanas seguintes, os vacúolos se fundem, e a luz do esôfago é recanalizada, mas com epitélio ciliado de várias camadas. Durante o quarto mês, finalmente este epitélio é substituído por um epitélio estratificado pavimentoso que caracteriza o esôfago maduro.

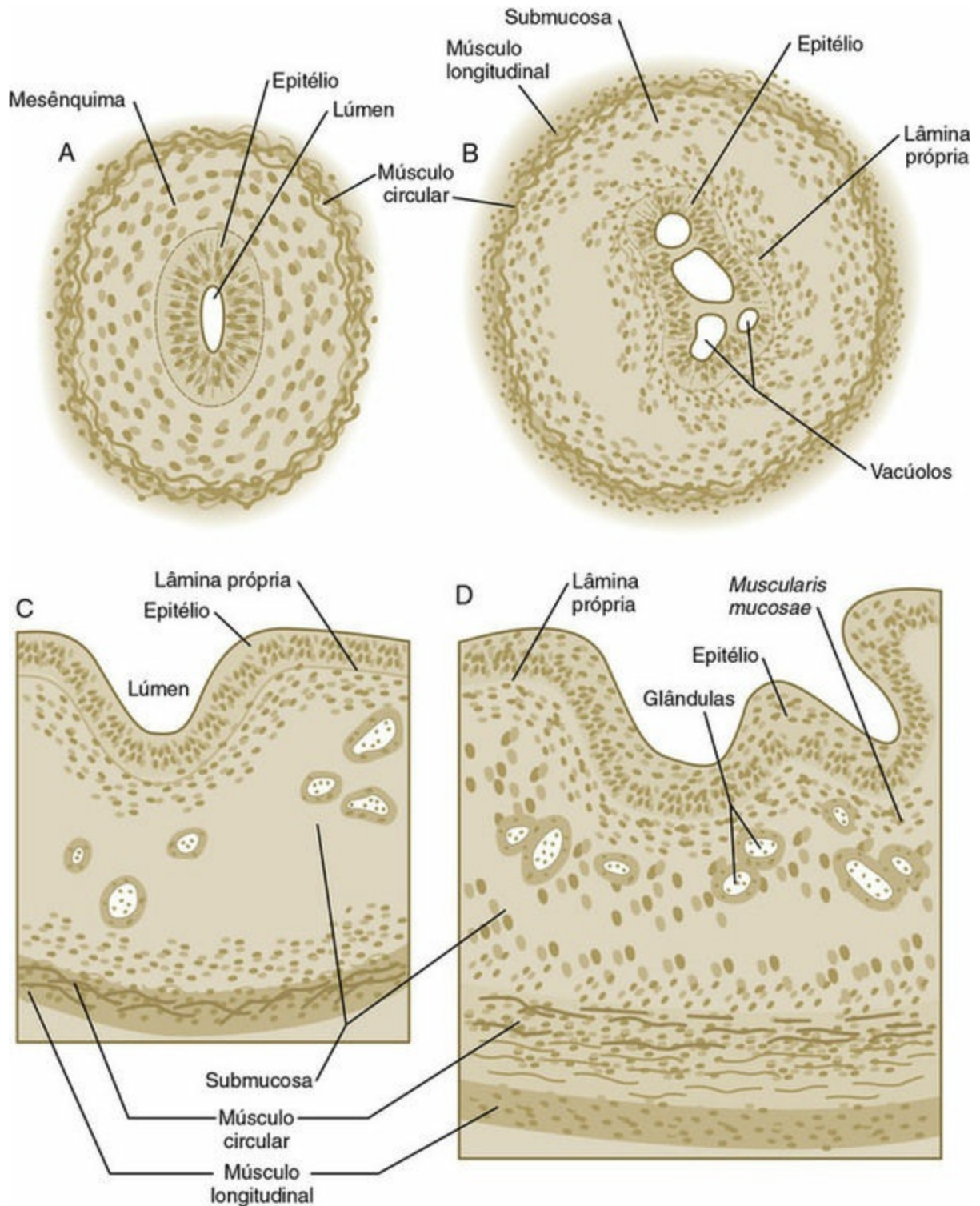


FIG. 15.5 Etapas da histogênese do esôfago.

A, Em sete semanas. **B**, Em oito semanas. **C**, Em 12 semanas. **D**, Em 34 semanas.

Mais profundo na parede do esôfago, as camadas de músculo também sofrem diferenciação em resposta a sinais indutores do endoderme do intestino. Muito precocemente (cinco semanas de gestação), o primórdio da camada muscular circular interna do esôfago é reconhecível, e, durante a oitava semana, a camada muscular longitudinal externa começa a tomar forma. A parede do esôfago contém músculo estriado e não estriado. As células de músculo não estriado sofrem diferenciação a partir do mesoderme esplâncnico associado ao intestino, e a musculatura estriada é derivada do mesoderme paraxial. Toda a musculatura do esôfago é innervada pelo nervo vago (X).

A estrutura transversal do esôfago, semelhante à do resto do intestino, é organizada

em discretas camadas. A camada mais interna (**mucosa**) consiste no epitélio, derivado do endoderme, e uma camada de tecido conjuntivo subjacente, a **lâmina própria** (**Fig. 15.5C e 15.5D**). Uma espessa camada de tecido conjuntivo frouxo (**submucosa**) separa a mucosa das camadas de músculo (geralmente músculo não estriado, com exceção da porção superior do esôfago). Esta organização radial é regulada pela expressão epitelial de **shh**, agindo através de seu receptor **patched** e **BMP-4**. O shh inibe a formação de músculo não estriado na camada submucosa do esôfago. Mais distante da fonte endodérmica de shh, o músculo liso pode diferenciar-se na parede externa do intestino. Como a camada de músculo não estriado da camada mucosa em desenvolvimento (*muscularis mucosae*) escapa dessa influência inibitória, ainda não está esclarecido. O mesênquima intestinal pode diferenciar-se espontaneamente em músculo não estriado na ausência de um epitélio (o qual produz shh). Como nos humanos a camada muscular da mucosa diferencia-se consideravelmente mais tarde do que as camadas musculares mais externas, é possível que os níveis de inibição de Shh sejam reduzidos nesse tempo.

Formação do Estômago

A formação do estômago dentro do intestino anterior é primeiramente especificada pela ação dos fatores de transcrição **Hoxa-5** e **Barx-1**, que inibe posteriormente os efeitos da sinalização do Wnt na região do futuro estômago. Uma segunda fase de especialização segue, em que um gradiente descendente, de posterior para anterior de **FGF-10**, produzido no mesoderme gástrico, inicia o processo de diferenciação regional do caráter glandular do epitélio gástrico.

Desde muito cedo na formação do trato digestório, o **estômago** é reconhecível como uma região dilatada, com uma forma notoriamente semelhante ao do estômago adulto (**Fig. 15.3**). O estômago primordial é suspenso a partir da parede dorsal do corpo por uma porção de mesentério dorsal chamado **mesogástrio dorsal**. Ele está ligado à parede ventral do corpo por um mesentério ventral que envolve também o fígado em desenvolvimento (**Fig. 15.6**).

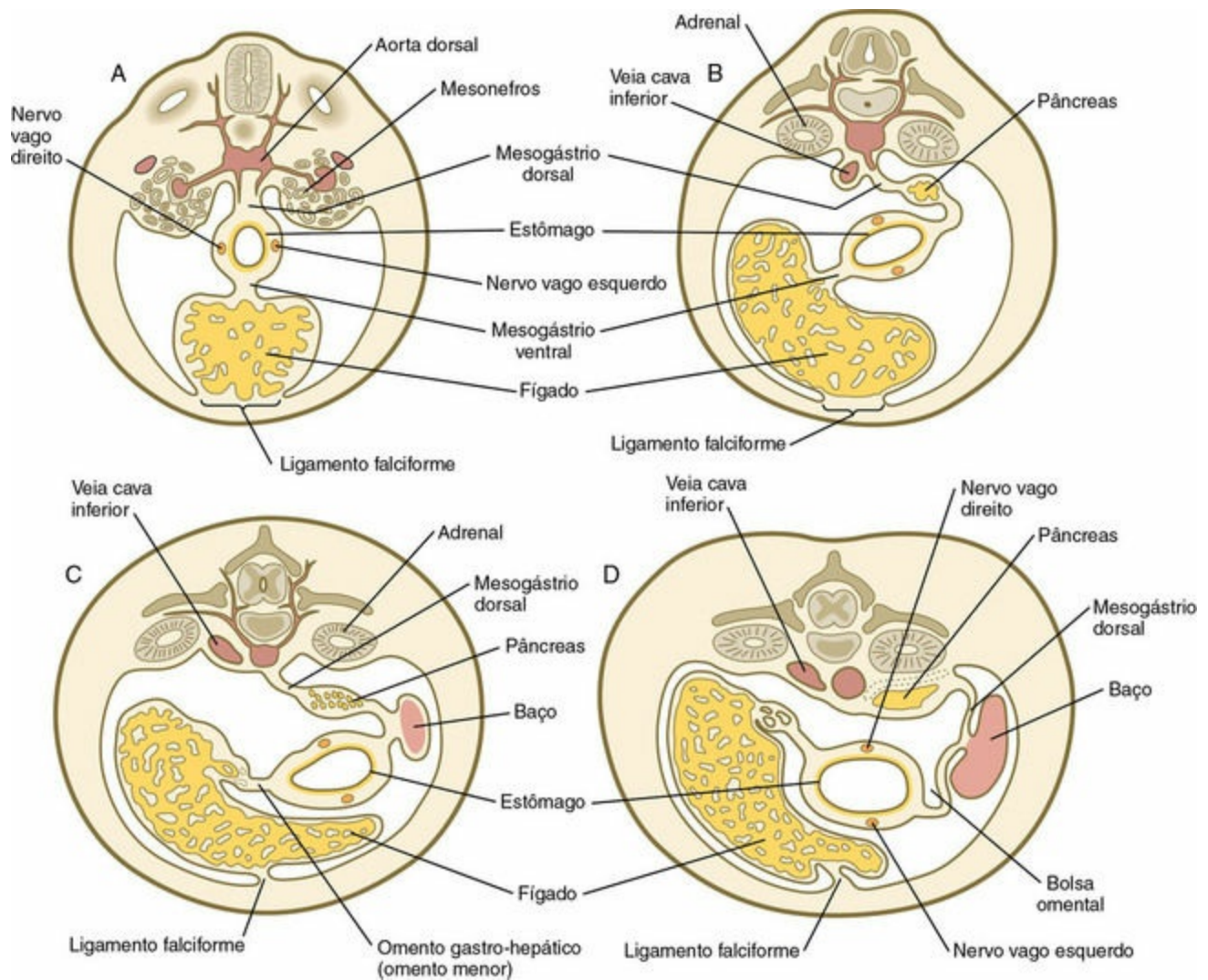


FIG. 15.6 A a D, Secções transversais ao nível do estômago em desenvolvimento, mostrando as alterações nas relações dos mesentérios com as rotações do estômago.

Quando o estômago aparece pela primeira vez, a sua margem côncava é ventral, e sua margem convexa está localizada dorsalmente. Dois deslocamentos concomitantes posicionam o estômago para a sua configuração dos adultos. A primeira é uma rotação de cerca de 90° sobre o seu eixo craniocaudal para que sua margem convexa originalmente dorsal fique à esquerda, e sua margem ventral côncava posicione-se à direita. A outra mudança de posição consiste em uma pequena inclinação caudal da parte final do estômago (porção pilórica), em direção craniana, de modo que o maior eixo do estômago fique posicionado diagonalmente no corpo ([Fig. 15.7](#)).

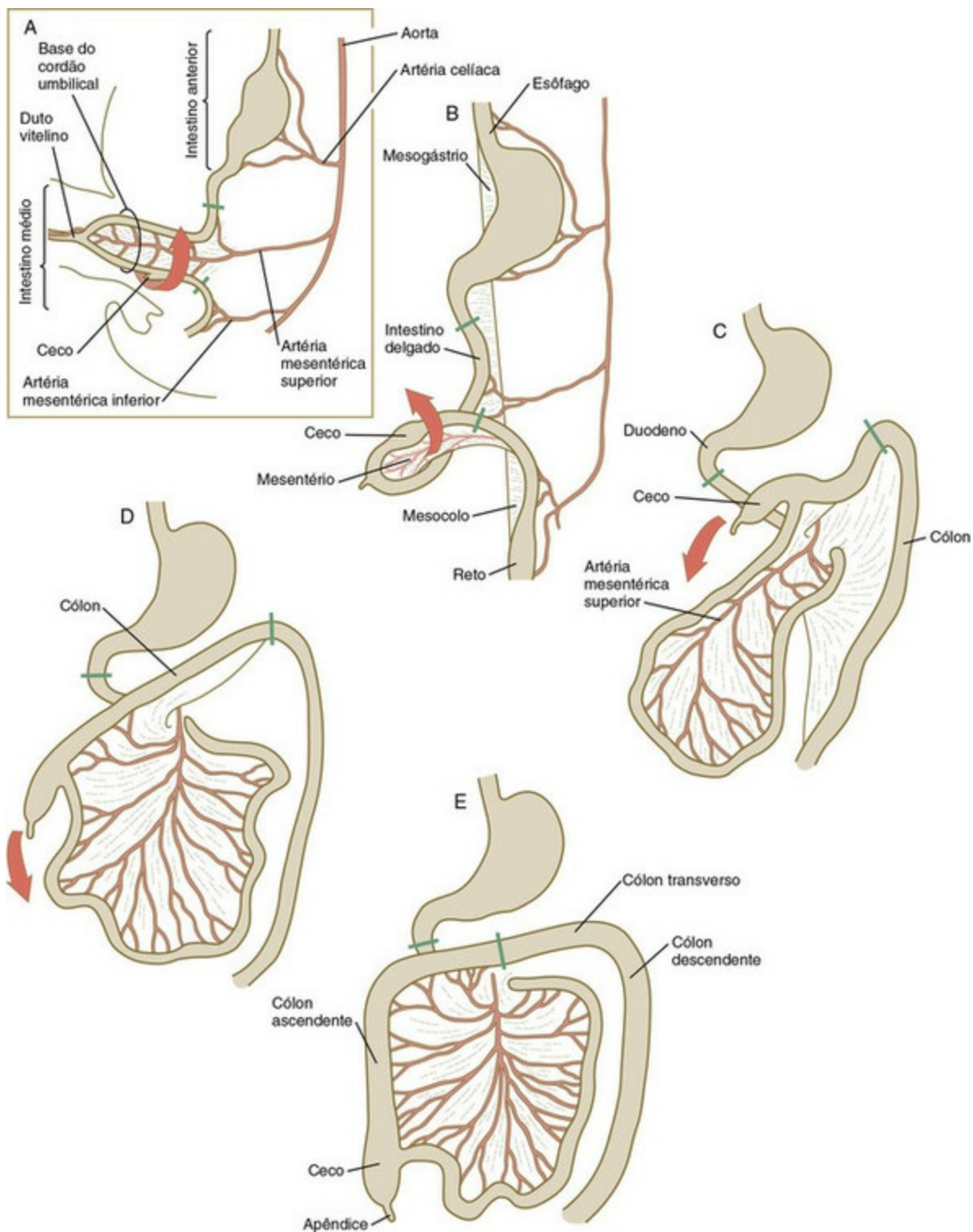


FIG. 15.7 Fases de desenvolvimento e rotações do intestino.

A, Em cinco semanas. **B**, Em seis semanas. **C**, Em 11 semanas. **D**, Em 12 semanas. **E**, Período fetal. As áreas entre as *linhas verdes* representam o intestino médio, que é nutrido pela artéria mesentérica superior.

À medida que o estômago gira, o mesogástrio dorsal é levado junto com ele, contribuindo para a formação de uma estrutura denominada **bolsa omental** (*bursa* em Latim significa bolsa ou saco). Tanto o baço quanto a cauda do pâncreas são embutidos no mesogástrio dorsal (**Fig. 15.6**). Outro ponto de vista sugere que o recesso pneumoentérico direito, uma projeção a partir da cavidade pleural para o mesogástrio dorsal, persiste como a bolsa omental.

À medida que o estômago gira, o mesogástrio dorsal e a bolsa omental que ali se incluem aumentam substancialmente. Logo, parte do mesogástrio dorsal, que se torna o

omento maior, pende sobre o cólon transverso e partes do intestino delgado, como um grande e duplo avental de tecido adiposo (**Fig. 15.8**). Os dois lados do omento maior posteriormente se fundem e obliteram a bolsa omental dentro do omento maior. O fígado rapidamente aumenta de tamanho e ocupa cada vez mais uma maior porção do mesentério ventral.

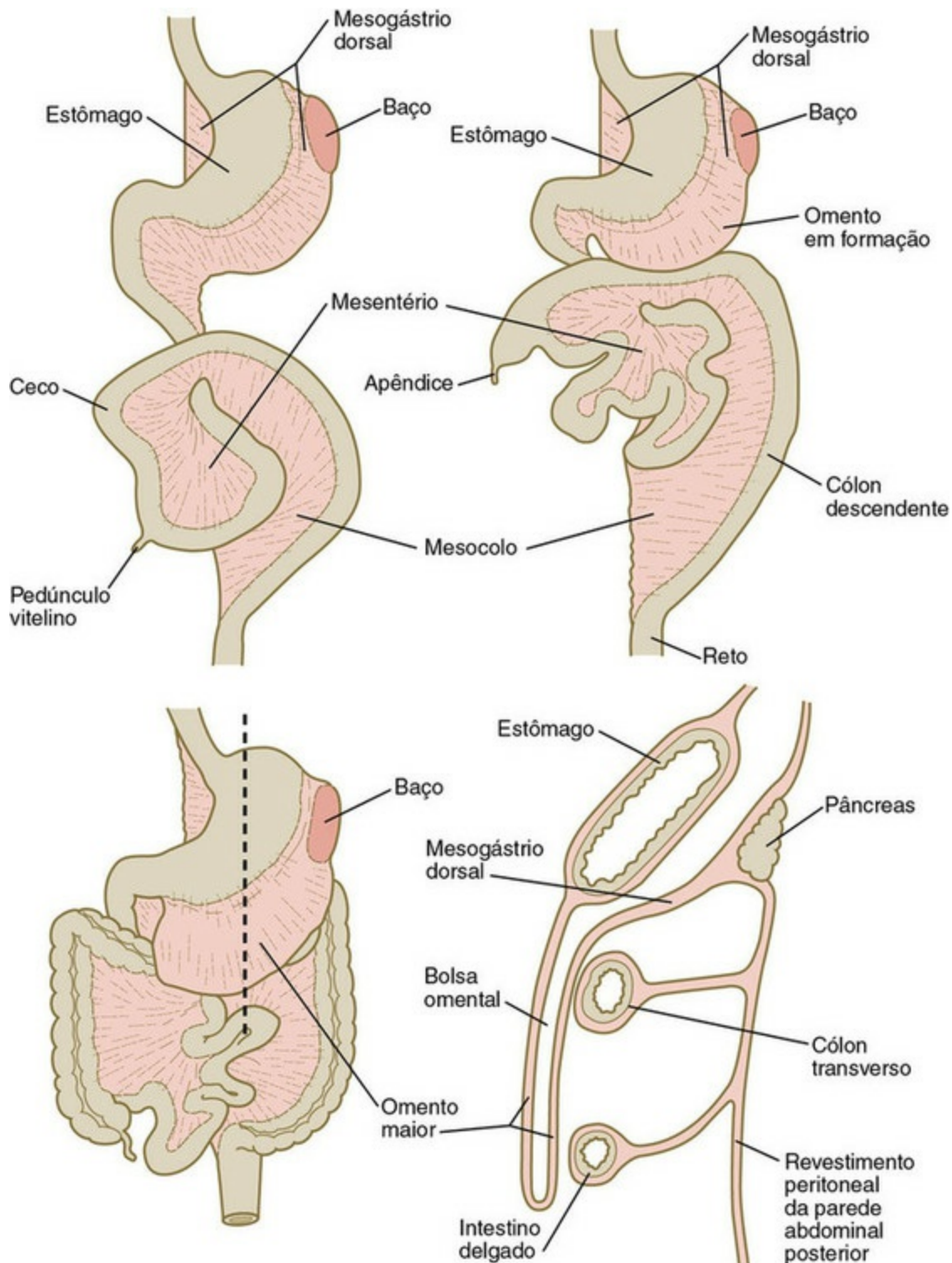


FIG. 15.8 Fases da rotação do estômago e dos intestinos, e o desenvolvimento do omento maior. Uma secção através da linha tracejada (*inferior esquerdo*) é mostrado ao lado (*inferior direito*).

Histologicamente, a **mucosa gástrica** começa a tomar forma no final do segundo mês, com o aparecimento de pregas (**rugos**) e as primeiras **fossas gástricas**. Precocemente,

durante o período fetal, os tipos celulares individuais que caracterizam a mucosa gástrica começam a diferenciar-se. Estudos bioquímicos e citoquímicos demonstraram a diferenciação funcional gradual de tipos celulares específicos durante o período fetal tardio. Na maior parte dos mamíferos, incluindo os seres humanos, as células da mucosa gástrica começam a secretar ácido clorídrico pouco antes do nascimento.

A extremidade caudal do estômago é fisiologicamente separada do intestino delgado através do **esfíncter pilórico**, uma estrutura muscular. A formação do esfíncter pilórico é dirigida por fatores de transcrição **Sox-9** e **Nkx 2.5**, cuja expressão na área do mesoderme pilórico é estimulada pela sinalização de **BMP-4**. Além disso, diversos genes *Hox* são necessários para formar cada um dos três grandes esfíncteres (pilórico, íleocecal e anal) do trato digestório.

A **Correlação Clínica 15.1** apresenta malformações do esôfago e estômago.

Correlações clínicas 15.1 Malformações do Esôfago e Estômago

Esôfago

As anomalias mais comuns do esôfago estão associadas a anormalidades do trato respiratório em desenvolvimento (p. 364). Outras anomalias raras são a **estenose** e a **atresia** do esôfago. Estenose é geralmente atribuída à recanalização anormal do esôfago após oclusão epitelial do seu lúmen. Evidências experimentais sugerem que a separação anormal do notocorda com o endoderme do intestino anterior na sua parte dorsal é frequentemente associada a atresia esofágica, possivelmente por meio da incorporação de algumas das células do intestino anterior com o notocorda anormal. Atresia de esôfago é mais comumente associada ao desenvolvimento anormal do trato respiratório. Em ambas as condições, a deglutição prejudicada pelo feto pode levar a um acúmulo excessivo de fluido amniótico (poli-hidrânio). Logo após o nascimento, um recém-nascido com essas anomalias geralmente têm dificuldade em engolir o leite, e regurgitação e asfixia no beber são indicações para o exame da permeabilidade do esôfago.

Estômago

Estenose Pilórica

A estenose pilórica, que parece ser mais fisiológica que anatômica, consiste de hipertrofia da camada circular de músculo não estriado que rodeia a extremidade pilórica (saída) do estômago. A hipertrofia provoca um estreitamento (estenose) da abertura do piloro e impede a passagem dos alimentos. Várias horas após uma refeição, a criança vomita fortemente o conteúdo da refeição. A região pilórica do estômago dilatada, muitas vezes pode ser palpada no exame físico. Embora a estenose pilórica seja geralmente tratada por uma incisão cirúrgica simples, através da camada de músculo não estriado circular do piloro, por vezes, a hipertrofia diminui, sem tratamento, várias semanas após o nascimento. A patogenia desse defeito permanece desconhecida, mas parece ter uma base genética. Estenose pilórica é mais comum em homens do que em

bebês do sexo feminino, e a incidência foi classificada como de 1 em 200 a 1 em cada 1.000 recém-nascidos.

Mucosa Gástrica Heterotópica

Mucosa gástrica heterotópica foi encontrada em uma variedade de órgãos de outro modo normais (**Fig. 15.10**). Esta condição é muitas vezes, clinicamente significativa, porque se a mucosa heterotópica secreta ácido clorídrico, as úlceras podem formar em locais inesperados. Muitos casos de tecido heterotópico no interior do trato gastrointestinal podem ser causados pela expressão inapropriada de genes que são característicos de outras regiões do intestino, mas a questão mantém-se: qual é a base da expressão gênica inadequada, e por que isso ocorre muitas vezes em uma área muito restrita? Dado o reconhecimento de redes cada vez mais complexas de controle genético no intestino, não é difícil imaginar que em algumas ocasiões os controles de desenvolvimento normal dão errado, mas a compreensão da base genética de instâncias específicas de mucosa ectópica ainda permanece indefinida.

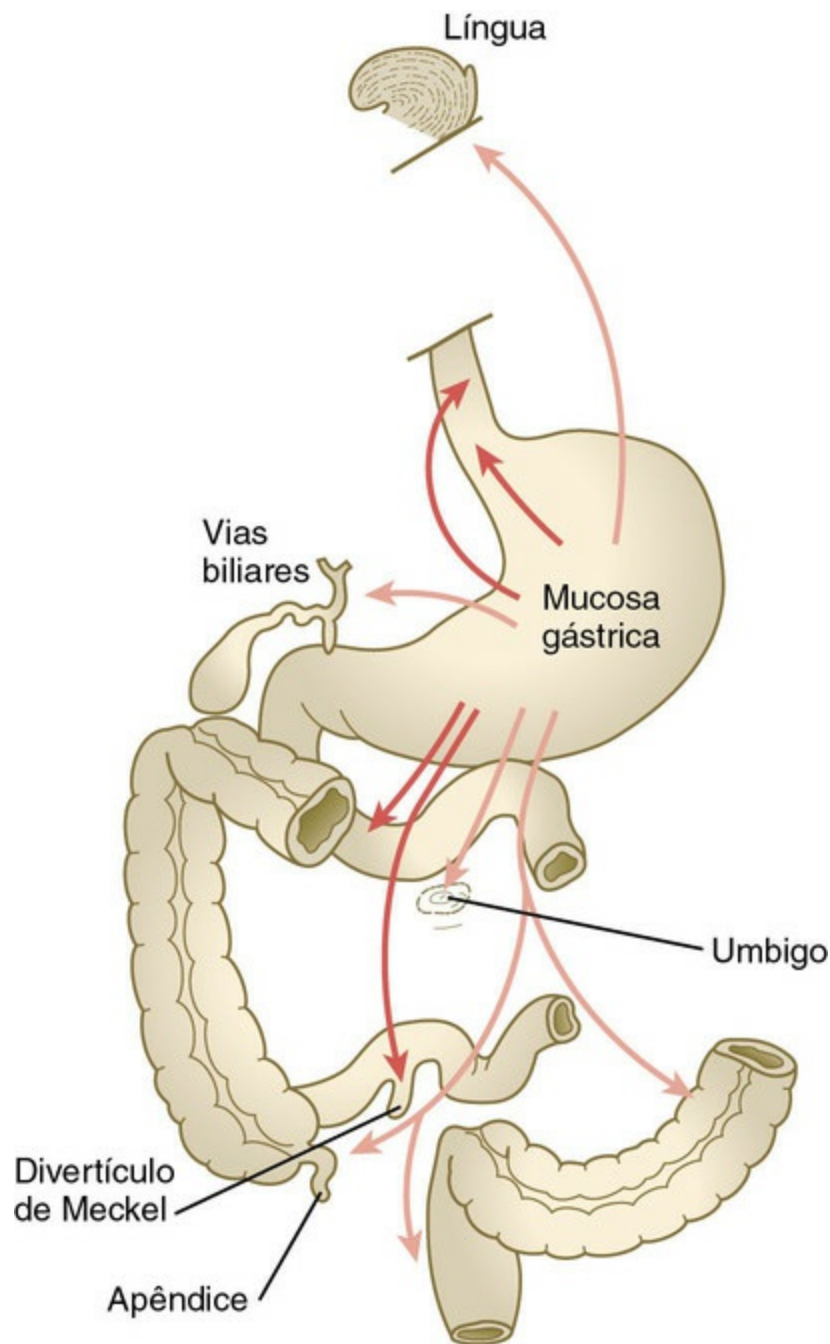


FIG. 15.10 Locais de tecido gástrico heterotópico.

As setas vermelhas apontam para os locais que ocorrem mais frequentemente. As setas rosas apontam para os locais de ocorrência menos frequentemente. (Baseado em Gray SW, Skandalakis JE: *Embryology for surgeons*, Philadelphia, 1972, Saunders.)

Desenvolvimento do Baço

O desenvolvimento do baço não é bem compreendido. Inicialmente, duas massas de órgãos bilateralmente simétricos são reduzidos a uma massa à esquerda. O baço é primeiramente reconhecível como uma condensação mesenquimal no mesogástrico dorsal na 4ª semana de desenvolvimento e, de início, é intimamente associado ao desenvolvimento dorsal do pâncreas. O início do desenvolvimento do baço requer a ação conjunta de uma proteína com domínio básico **dupla hélice (Pod-1)** e uma proteína homeobox (**Bapx-1**), por intermédio de um outro fator de transcrição, o **Pbx-1**. Tal combinação está surgindo como um tema comum na iniciação do desenvolvimento de

vários órgãos. Estas substâncias atuam sobre as moléculas **Nkx 2.5** e o oncogene **Hox-11** (Leucemia de células T do homeobox-1) no desenvolvimento precoce do baço (**Fig. 15.9**).

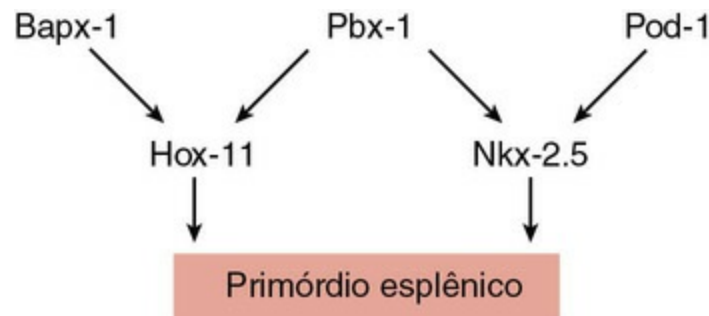


FIG. 15.9 Vias moleculares no desenvolvimento do baço.

O primórdio do baço consiste de uma condensação mesenquimal coberta por mesotélio sobrejacente do mesogástrio dorsal, ambos os quais contribuem para a formação do estroma esplênico. A sua localização normal no lado esquerdo é determinada precocemente por mecanismos que determinam a assimetria cardíaca; Nkx 2.5, um fator determinante importante do desenvolvimento inicial cardíaco, que é também expresso no primórdio do baço. As células hematopoiéticas se direcionam para o baço tardiamente no período embrionário, e do terceiro ao quinto mês, o baço e o fígado funcionam como os principais locais de hematopoiese durante o primeiro trimestre da gravidez. Mais tarde, o primórdio do baço torna-se infiltrado por células linfóides e, até o quarto mês, o complexo estrutural vascular da polpa vermelha começa a tomar forma.

Formação dos Intestinos

Os intestinos são formados a partir da parte posterior do intestino anterior, do intestino médio e do intestino posterior (**Tabela 15.1**). A **Tabela 15.2** resume a cronologia das principais etapas do desenvolvimento do trato digestório. Dois pontos de referência são úteis para compreender a transformação total do tubo do intestino primitivo, um cilindro relativamente simples, para o complexo arranjo dobrado característico do trato intestinal adulto. O primeiro é o pedúnculo vitelino, que se estende a partir do assoalho do intestino médio para o saco vitelino. No adulto, o sítio de ligação do pedúnculo vitelino no intestino delgado é aproximadamente 60 cm cranialmente à junção entre o intestino delgado e grosso (junção ileocecal). No lado dorsal do intestino primitivo, um ramo ventral ímpar da aorta, a **artéria mesentérica superior**, e os seus ramos nutrem o intestino médio (**Fig. 15.7**). A própria artéria mesentérica superior serve como um ponto de articulação sobre o qual a rotação do intestino ocorre posteriormente.

Tabela 15.1

Derivados de regiões do intestino primitivo

Suprimento Sanguíneo	Derivados nos Adultos
Intestino Anterior	
Artéria celíaca (inferior ao esôfago até o duodeno)	Faringe Esôfago Estômago Porção superior do duodeno Glândulas de bolsas faríngeas, trato respiratório, fígado, vesícula biliar, pâncreas
Intestino Médio	
Artéria mesentérica superior	Porção inferior do duodeno Jejuno e íleo Ceco e apêndice vermiforme Cólon ascendente Metade cranial do cólon transversal
Intestino Posterior	
Artéria mesentérica inferior	Metade caudal do cólon transversal Cólon descendente Reto Porção superior do canal anal

Tabela 15.2

Linha do Tempo do Desenvolvimento do Sistema Digestório

Tempo normal (semanas)	Eventos de desenvolvimento
3	Intestino tubular começando a formar; indução inicial das principais glândulas digestivas
4	Maior parte do intestino tubular; primórdios do fígado, pâncreas dorsal e ventral, e traqueia visíveis; ruptura da membrana orofaríngea
5	Expansão e rotação inicial do estômago; alça intestinal começando a se formar; ceco e duto biliar evidente
6	Rotação do estômago concluída; alça intestinal proeminente; aparecimento do alantoide e apêndice; septo uroretal começando a subdividir a cloaca no reto e seio urogenital
7	Hérnia de alça intestinal; rápido crescimento do fígado; fusão do pâncreas dorsal e ventral; septação cloacal completa
8	Rotação anti-horária da alça intestinal herniada; recanalização do intestino; penetração inicial de precursores neuronais parassimpáticos da crista neural cranial no intestino
9	Retorno da hérnia intestinal na cavidade corporal; diferenciação dos tipos epiteliais da mucosa intestinal
11	Vilosidades aparecem no intestino delgado; diferenciação de células caliciformes
16	Revestimento completo das vilosidades intestinais (incluindo revestimento do cólon)
20	Placas de Peyer visíveis no intestino delgado

Com cinco semanas, o crescimento rápido do tubo intestinal faz com que ele se dobre em uma alça em forma de grampo de cabelo. O crescimento em comprimento é resultado em grande parte do efeito do **FGF-9**, o qual é produzido pelo epitélio, e estimula a proliferação dos fibroblastos na parede intestinal. A maior mudança que faz os intestinos assumirem as suas posições presentes no adulto é uma rotação anti-horária da porção caudal da alça intestinal (com o pedúnculo vitelino e a artéria mesentérica superior como eixos de referência) em torno da porção cefálica em sua vista ventral. A principal consequência desta rotação é trazer o futuro cólon através do intestino delgado, de modo que este possa facilmente assumir a sua posição em forma de C ao longo da parede abdominal ventral (**Fig. 15.7**). Por trás do cólon, o intestino delgado sofre grande alongamento e torna-se alojado na sua posição característica na cavidade abdominal.

A rotação e outras alterações de posição do tubo intestinal ocorrem em parte porque o comprimento do intestino aumenta mais do que o comprimento do embrião. Em quase todos os primeiros estágios, o volume do trato intestinal expandido é maior do que a cavidade do corpo pode acomodar. Consequentemente, o intestino em desenvolvimento

sofre uma herniação no pedúnculo umbilical (o cordão umbilical depois de desenvolvido) (**Fig. 15.11**). A herniação intestinal começa por volta da sexta ou sétima semana da embriogênese. Com nove semanas, a cavidade abdominal aumentou suficientemente para acomodar o trato intestinal, e as alças intestinais herniadas começam a mover-se através do anel intestinal de volta para a cavidade abdominal. O intestino delgado retorna primeiro. Com sua passagem, ele provoca que a parte distal do cólon, que não sofreu herniação, desloque-se para o lado esquerdo da cavidade peritoneal, estabelecendo, assim, a posição definitiva do cólon descendente. Após o intestino delgado ter assumido a sua posição intra-abdominal, a porção proximal do cólon que também sofreu herniação retorna, com a sua extremidade cecal movimentando-se para a direita e para baixo (**Fig. 15.7**).

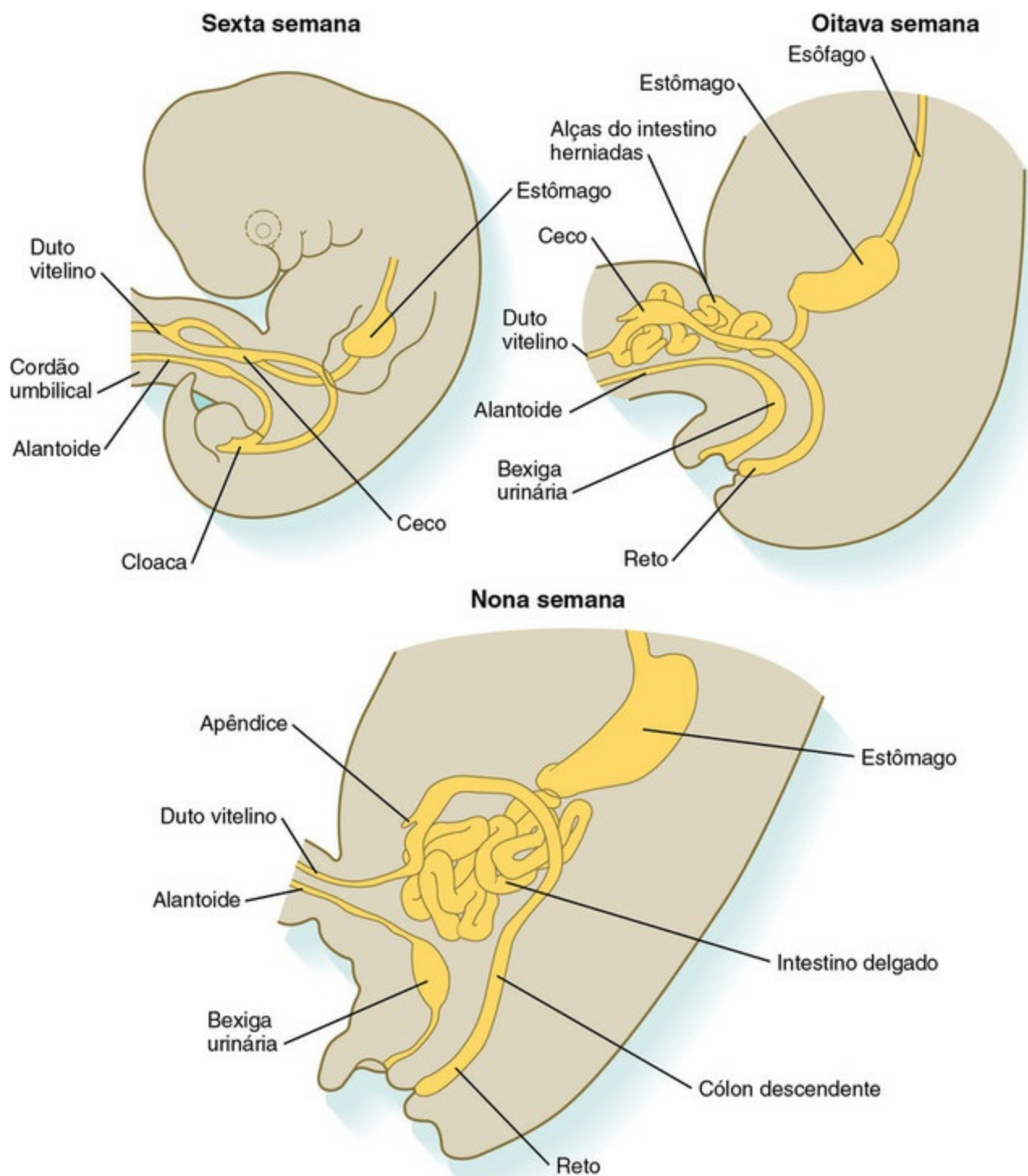


FIG. 15.11 Fases da herniação do intestino no pedúnculo corporal e seu retorno.

Durante estes giros, herniações e movimentos de retorno, os intestinos estão suspensos a partir da parede dorsal do corpo por um mesentério (Fig. 15.12). Estudos demonstraram que a formação das alças intestinais é causada principalmente pelas relações de tensão e compressão entre o intestino e seu mesentério dorsal. Quando o intestino é separado do mesentério, a formação normal da alça não ocorre. Como os intestinos assumem as suas posições definitivas dentro da cavidade do corpo, seus mesentérios persistem. Partes do mesentério associado ao duodeno e cólon (**mesoduodeno** e **mesocólon**) fusionam com o revestimento peritoneal da parede corpórea dorsal.

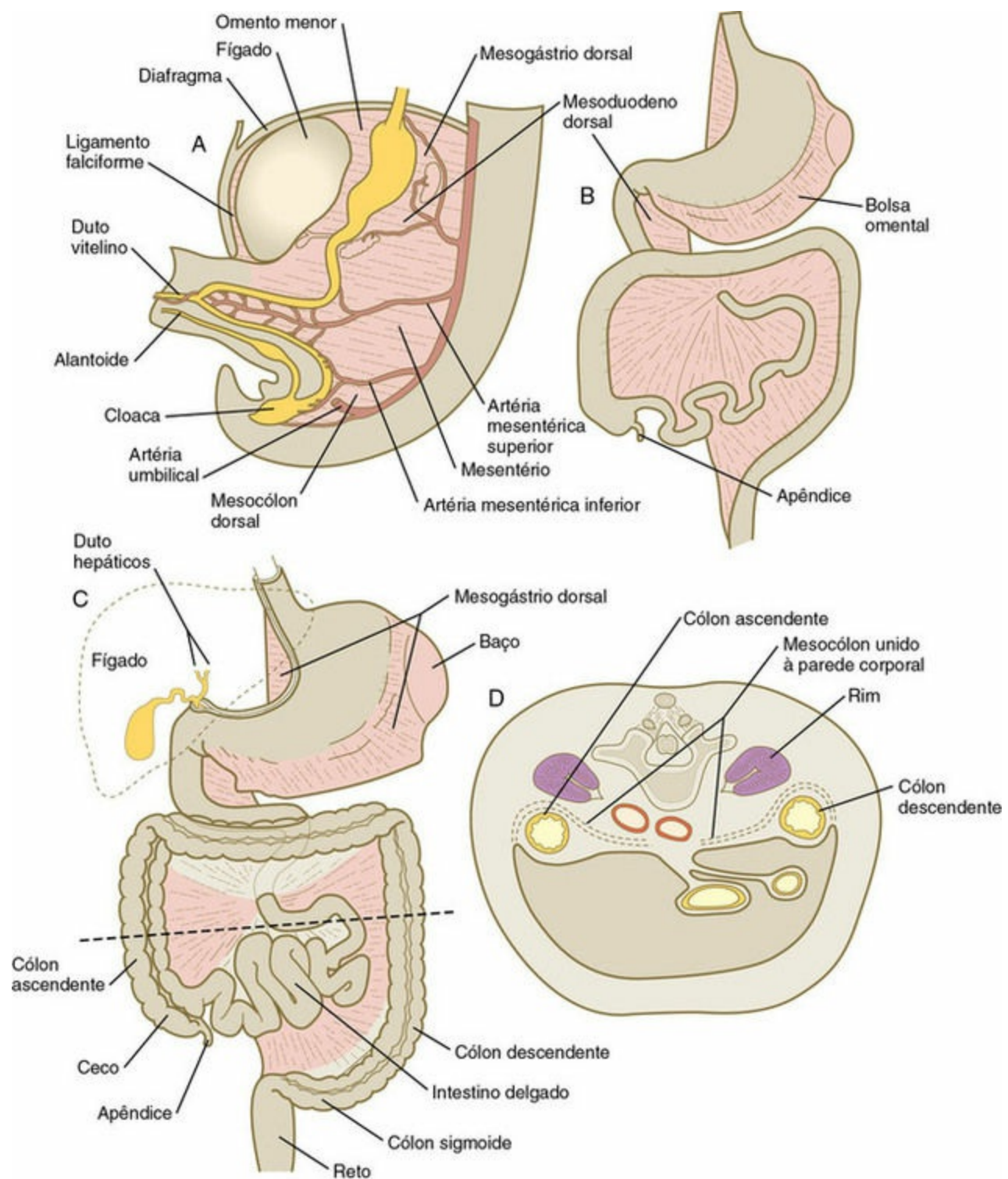


FIG. 15.12 Fases do desenvolvimento dos mesentérios.

A, Em cinco semanas. **B**, No terceiro mês. **C**, Durante o período fetal tardio. **D**, Secção transversal através da linha pontilhada em **C**. Em **C**, as áreas sombreadas representam as regiões que o mesentério é unido à parede corporal dorsal.

A partir da sexta semana, o primórdio do **ceco** torna-se aparente como uma dilatação na porção caudal do intestino médio (**Fig. 15.7**). Nas semanas seguintes, a dilatação do ceco torna-se tão importante que a parte distal do intestino delgado entra no cólon em um ângulo reto. O limite do esfíncter no ceco entre os intestinos delgado e grosso, semelhantes ao que ocorre em outras regiões do intestino, é regulado por uma elevada concentração de Cdx-2 e, sequencialmente, de expressão de genes *Hox*. Em camundongos, a deleção dos genes *Hoxd-4*, *Hoxd-8* até *Hoxd-11* e *Hoxd-13* resulta na ausência desta região. Quando o padrão geral tem combinações de genes *Hox*, o

desenvolvimento cecal depende de uma interação entre o FGF-9 produzido pelo epitélio do ceco e do FGF-10 produzido pelo mesoderme sobrejacente.

A extremidade do ceco alonga-se, mas o seu diâmetro não aumenta em proporção com o restante do ceco. Esta estrutura vermiforme é apropriadamente chamada de **apêndice vermiforme**.

Septação da Cloaca

No embrião inicial, a extremidade caudal do intestino posterior termina em um revestimento endodérmico, a **cloaca**, que em vertebrados inferiores serve como uma terminação comum para os sistemas digestório e urogenital. A cloaca também inclui a base do alantoide, que mais tarde se expande como um **seio urogenital** comum (**Capítulo 16**). A **membrana cloacal** (proctodeal), que consiste de camadas apostas de ectoderme e endoderme, atua como uma barreira entre a cloaca e uma depressão ectodérmica conhecida como o **proctodeu** (**Fig. 15.13**). Uma lâmina de tecido mesodérmico chamada **septo urorretal** se situa entre o intestino posterior e a base do alantoide. Durante a sexta e sétima semanas, o septo urorretal avança em direção à membrana cloacal. Ao mesmo tempo, cristas mesodérmicas laterais se estendem até a cloaca.

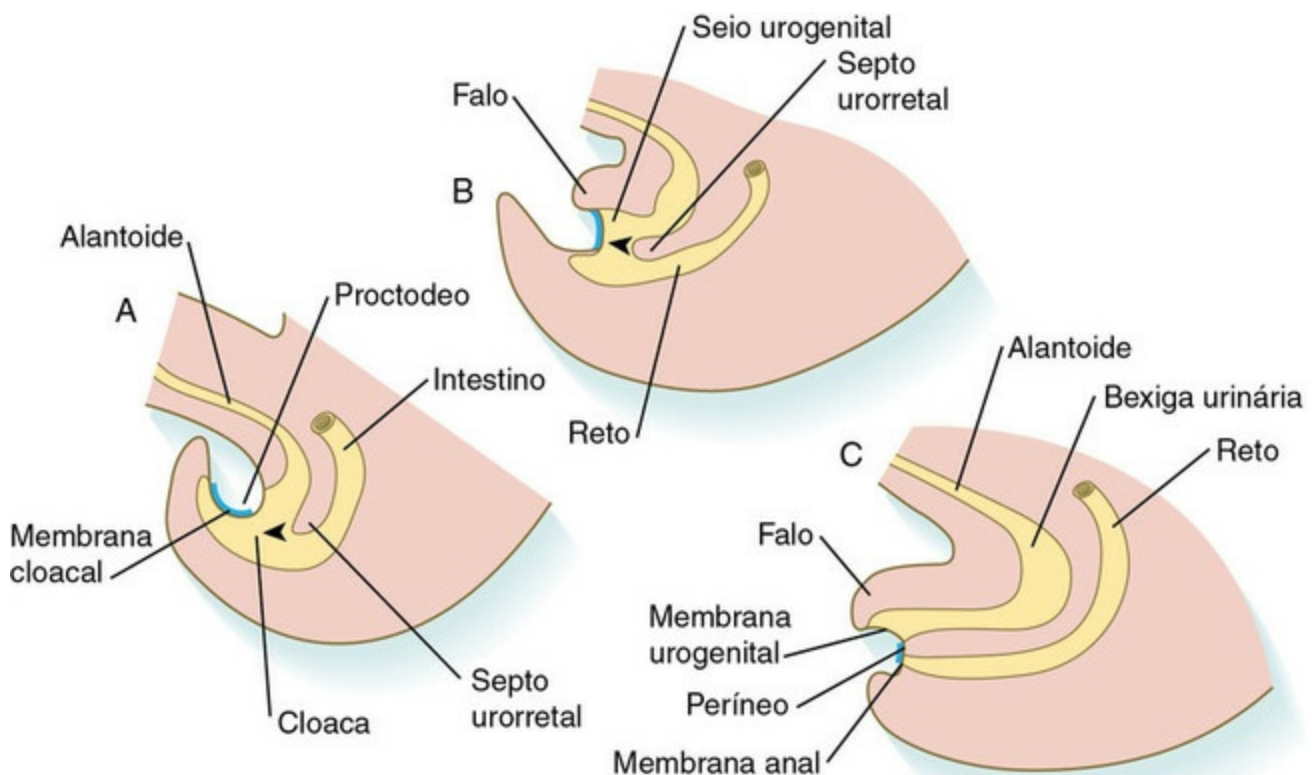


FIG. 15.13 Fases da subdivisão da cloaca comum pelo septo urorretal. **A**, Na quinta semana. **B**, Na sexta semana. **C**, Na oitava semana. As cabeças de seta indicam a direção do crescimento do septo urorretal.

O crescimento interno combinado dos sulcos laterais e crescimento de septo urorretal em direção à membrana cloacal dividem a cloaca no **reto** e no **seio urogenital**

(Fig. 15.13B.). Mutantes duplos do *Hoxa13* e *Hoxd13* resultam na falta de septação cloacal, junto com um hipodesenvolvimento do falo (tubérculo genital). Além disso, eles levam à ausência do componente da musculatura não estriada do esfíncter anal.

De acordo com a embriologia clássica, o septo urorretal funde com a membrana cloacal, dividindo-a em uma **membrana anal** e uma **membrana urogenital** antes destas membranas se degenerarem (Fig. 15.13C). Outras pesquisas sugerem que a membrana cloacal sofre apoptose e se parte, sem a sua fusão com o septo urorretal. A área onde o septo urorretal e pregas laterais mesodérmicas fusionam com a membrana cloacal torna-se o **corpo perineal**, o qual representa a divisão entre os sistemas digestório e urogenital.

O canal anal real consiste em uma transição craniocaudal a partir de epitélio cilíndrico do cólon (retal), para uma região transicional de epitélio endodérmico derivado da cloaca levando para uma região de epitélio pavimentoso que surge com a pele perianal externa. Estas zonas estão rodeadas por músculo não estriado do esfíncter anal interno.

Histogênese do Trato Intestinal

Pouco tempo depois da sua formação inicial, o trato intestinal consiste de uma camada simples de epitélio cilíndrico de origem endodérmica rodeado por uma camada de mesoderme esplâncnico. Três fases principais estão envolvidas na histogênese do epitélio intestinal: (1) uma fase inicial da proliferação epitelial e morfogênese, (2) um período intermediário de diferenciação celular no qual tipos celulares distintos característicos do epitélio intestinal aparecem, e (3) uma fase final de maturação bioquímica e funcional dos diferentes tipos de células epiteliais. A parede mesenquimal do intestino também se diferencia em várias camadas de músculo não estriado altamente inervados e de tecido conjuntivo. Um gradiente craniocaudal de diferenciação está presente no desenvolvimento do intestino.

O endoderme do primórdio do intestino anterior é capaz de produzir diferentes tipos celulares, tanto do próprio tubo digestório como células do fígado. Duas fases seriadas de influências inibitórias do mesoderme intestinal restringem ao endoderme sobrejacente à formação de apenas tipos celulares epiteliais apropriados, através da atividade de fatores de transcrição **Foxa-2** (anteriormente chamado de fator nuclear hepático-3) e **GATA-4**, que são essenciais para a formação da região anterior do endoderme.

No início do segundo mês, o epitélio do intestino delgado começa uma fase de proliferação rápida, que faz com que o epitélio temporariamente oclua o lúmen da sexta à sétima semana de gestação. Dentro de duas semanas, a recanalização do lúmen intestinal ocorre. Nessa época, pequenas fendas com lúmen secundário aparecem abaixo da superfície da multicamada epitelial, e agregados de mesoderme empurram o epitélio. Uma combinação da coalescência do lúmen secundário com o contínuo crescimento mesenquimal abaixo do epitélio resulta na formação de numerosas **vilosidades intestinais** em forma de dedos, o que aumenta consideravelmente a superfície de absorção da superfície intestinal. Nesta etapa, o epitélio se transforma, de um epitélio estratificado em um epitélio colunar simples.

Com a formação das vilosidades, criptas intestinais semelhantes a fossas, se formam

na base das vilosidades. Na parte inferior das criptas estão as **células-tronco intestinais** epiteliais, as quais, em resposta à sinalização pelo **Wnt**, têm uma alta taxa de mitose e servem como fonte de células epiteliais para toda a superfície intestinal (**Fig. 15.14**). Apesar da presença de 4-6 células-tronco por cripta, tem sido mostrado que cada cripta é monoclonal (ou seja, todas as células existentes são descendentes de uma única célula-tronco desenvolvida mais precocemente). Em direção ao topo de uma cripta, a sinalização por *shh* e *Indian hedgehog* (*ihh*) estimula a atividade de **BMP**. Este BMP tem duas funções principais. Ele neutraliza os efeitos da via Wnt e, assim, mantém proliferação na cripta, e também facilita a diferenciação celular.

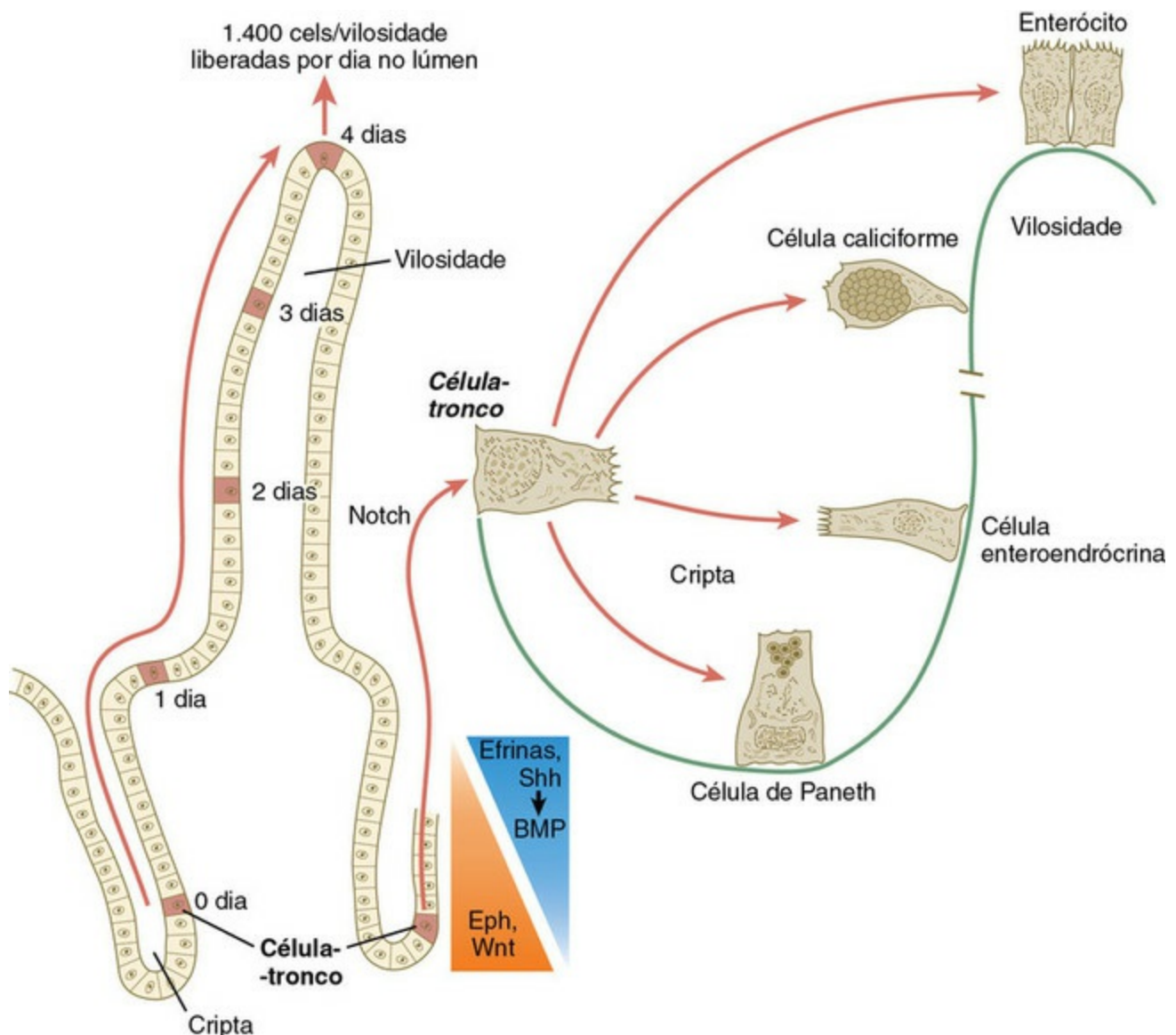


FIG. 15.14 Diferenciação das células epiteliais intestinais a partir de células-tronco localizadas nas criptas.

A escala de tempo mostra o curso normal da migração de células-filhas que começa com a sua produção a partir da população de células-tronco para serem liberadas nas vilosidades, no lúmen intestinal.

Ajudado em parte por um gradiente de **Ephrin-eph**, progênie de células-tronco fazem o seu caminho até a parede da cripta como **células de amplificação em trânsito**, multipotencial, que sob a influência do sistema de **Delta-Notch**, começam a se

diferenciar nos quatro tipos principais das células epiteliais intestinais maduras (**Fig. 15.14**). Essas células, em seguida, tanto diferenciam-se e migram em direção à extremidade da vilosidade, até que, após cerca de quatro dias morrem e são eliminadas para o lúmen intestinal, e são substituídas por novas células epiteliais derivadas das criptas. Células epiteliais intestinais humanas desenvolvem capacidade intrínseca de apoptose por volta de 18 a 20 semanas de gestação.

Até o final do segundo trimestre de gravidez, todos os tipos celulares encontrados no revestimento intestinal adulto foram diferenciados, mas muitas destas células não possuem os padrões funcionais presentes nos adultos. Diversos padrões bioquímicos específicos de diferenciação estão presentes na 12ª semana de gestação e amadurecem durante o período fetal. Por exemplo, a **lactase**, uma enzima que decompõe o dissacarídeo **lactose** (açúcar do leite), é uma das enzimas digestivas sintetizadas no período fetal em antecipação ao início do período pós-natal, onde o leite da mãe é o principal subsídio para os recém-nascidos. A maior diferenciação bioquímica do intestino ocorre após o nascimento, geralmente em resposta a padrões alimentares específicos.

A histodiferenciação do trato intestinal não é uma propriedade isolada dos componentes individuais teciduais da parede intestinal. Durante o período embrionário e, por vezes, durante a vida pós-natal, os componentes epiteliais e o mesoderme da parede intestinal comunicam-se por interações indutoras. De maneira específica da região, essas interações envolvem sinalização *hedgehog* (**shh** para o intestino anterior e intestino médio e **ihh** para o intestino posterior) a partir do epitélio do endoderme. Sinalização de BMP a partir do mesoderme está envolvida no posicionamento das criptas e vilosidades do intestino delgado e as glândulas do cólon. Experimentos de recombinação inter-espécies mostram que o mesoderme intestinal exerce uma influência regional sobre diferenciação epitelial intestinal (p. ex., se o epitélio se diferencia em um fenótipo de duodeno ou de cólon). Quando a determinação regional está definida, no entanto, os controles para a diferenciação bioquímica do epitélio são inerentes. Este padrão de influência indutiva e a reação epitelial são semelhantes aos delineados mais cedo para interações dermoepidérmicas no desenvolvimento da pele (**Capítulo 9**).

A diferenciação enzimática final das células de absorção intestinal é fortemente influenciada por glicocorticoides, e o mesoderme subjacente parece mediar este efeito hormonal. Em uma influência indutora inversa, o endoderme do intestino, através da ação de sinalização *shh*, induz a diferenciação de células mesenquimais em músculo não estriado, na parede do intestino.

Embora o intestino desenvolva muitas capacidades funcionais durante o período fetal, nenhuma grande função digestiva ocorre até a alimentação começar, após o nascimento. O intestino do feto contém um material esverdeado chamado **mecônio** (**Fig. 18.9**), que é uma mistura de pelos lanugos e vérnix caseoso que recobrem a pele, células descamadas do intestino, secreção biliar e outros materiais engolidos com o fluido amniótico.

Formação dos Gânglios Entéricos

Como descrito no **Capítulo 12**, os gânglios entéricos são derivados da crista neural. As células que expressam Pax-3 a partir da crista neural vagal migram para o intestino

anterior e se espalham de uma forma ondulatória ao longo de todo o comprimento do intestino. Um pouco mais tarde, as células da crista sacral penetram no intestino grosso e misturam-se com as células derivadas da crista neural vagal. As propriedades migratórias das células da crista vagal são muito mais pronunciadas do que aquelas da crista sacral. Inicialmente, as células da crista vagal migram ao longo do mesênquima do intestino, mas como o músculo não estriado do intestino começa a se diferenciar, as células da crista vagal tornam a migrar preferencialmente entre o músculo não estriado e a serosa, onde formam os plexos mioentéricos. Eles estão ausentes no tecido conjuntivo da submucosa devido a efeitos de inibição do **shh**, secretados pelas células epiteliais. Durante a migração através do intestino, a população de células da crista neural passa por uma grande expansão até o número de neurônios entéricos finalmente excederem o número de neurônios presentes na medula espinhal. As células da glia também diferenciam-se das precursoras da crista neural, no intestino, mas os fatores ambientais que contribuem para a diferenciação de células da crista neural na parede do intestino permanecem pouco compreendidos.

A [Correlação Clínica 15.2](#) apresenta malformações do trato intestinal.

Correlações clínicas 15.2 Malformações do Trato Intestinal

Estenose Duodenal e Atresia

Estenose duodenal e atresia resultam tipicamente a partir de ausência de recanalização ou recanalização incompleta do lúmen duodenal depois que é revestido por endotélio ou a partir de uma obstrução vascular durante a gravidez. Estas malformações são raras.

Duto Vitelino Remanescente

A família mais comum das anomalias do trato intestinal é de alguma forma a persistência do **duto vitelino**. O membro mais comum dessa família é o **divertículo de Meckel**, que está presente em 2% a 4% da população. O divertículo de Meckel típico é uma bolsa cega com poucos centímetros de comprimento localizada na borda antimesentérica do íleo, cerca de 50 cm a partir da junção ileocecal cranialmente (**Fig. 15.15A e E**). Esta estrutura representa a porção proximal do duto vitelino persistente. Divertículos de Meckel simples são assintomáticos, mas, ocasionalmente, tornam-se inflamados ou podem conter tecido ectópico (p. ex., gástrico, pancreático ou mesmo tecido endometrial), o que pode levar à ulceração. Tem sido sugerido que, na ausência de restrição mesodérmica intestinal (a parede do divertículo de Meckel é derivada do duto vitelino) do endoderme que reveste o divertículo de Meckel, o endoderme mantém a capacidade de desenvolvimento para formar vários tipos de fenótipos celulares derivados do endoderme.

Em alguns casos, um ligamento conecta o divertículo de Meckel ao umbigo (**Fig. 15.15B**) ou um ligamento vitelino simples, que pode ter uma artéria vitelina persistente associada, pode conectar o intestino com o umbigo. Ocasionalmente, a rotação do intestino em torno do ligamento causa uma condição conhecida como **vôlvulo**

(Fig. 15.15D). Esta doença pode levar ao estrangulamento do intestino.

Um ducto vitelino persistente pode assumir a forma de uma **fístula vitelina** (Fig. 15.15C), que constitui uma ligação direta entre o lúmen intestinal e o lado de fora do corpo através do umbigo. Raramente, um **cisto do ducto vitelino** está presente ao longo do comprimento do ligamento vitelino.

Onfalocele

Onfalocele representa o fracasso de retorno das alças intestinais para a cavidade do corpo durante a décima semana. O defeito primário na onfalocele é provavelmente uma proeminência reduzida da parede lateral do corpo que não dispõe de espaço suficiente para o retorno completo dos intestinos para a cavidade do corpo. Após o nascimento, as alças podem ser facilmente vistas dentro de um saco quase transparente consistindo em membrana amniótica sobre a membrana peritoneal (Fig. 15.16). A incidência de onfalocele é de aproximadamente 1 em 3.500 nascimentos, mas metade das crianças com esta condição é natimorta.

Hérnia Umbilical Congênita

Na hérnia umbilical congênita, que é especialmente comum em prematuros, os intestinos retornam normalmente na cavidade do corpo, mas a musculatura (reto abdominal) da parede abdominal ventral não consegue fechar o anel umbilical, permitindo assim que uma quantidade variável de omento ou intestino saia através do umbigo. Em contraste com a onfalocele, o tecido saliente em uma hérnia umbilical é coberto por pele, em vez de membrana amniótica. Onfalocele e hérnia umbilical congênita estão associadas a defeitos de fechamento da parede abdominal ventral. Se estes defeitos são grandes, podem ser acompanhados por saliência maciça de conteúdo abdominal ou com outros defeitos de fechamento, como extrofia de bexiga (Capítulo 16).

Rotação Anormal do Intestino

Por vezes, os intestinos não sofrem nenhuma ou uma rotação anormal, quando eles retornam para a cavidade abdominal, o que pode resultar em um amplo espectro de anomalias anatômicas (Fig. 15.17). Na maioria dos casos, estas anomalias são assintomáticas, mas, ocasionalmente, podem levar a vôlvulo ou outra forma de estrangulamento do intestino. A maior rotação do intestino ocorre depois que o músculo liso formou-se nas paredes intestinais. Camundongos mutantes, tanto para *sonic hedgehog* (shh) como para *Indian hedgehog* têm bastante reduzido o músculo não estriado na parede do intestino e, frequentemente, apresentam má rotação dos intestinos. As pesquisas têm colocado muito mais ênfase nas relações mecânicas entre o mesentério dorsal e o intestino para os padrões de rotação intestinal.

Duplicações Intestinais, Divertículos e Atresia

Como acontece com o esôfago e duodeno, o restante do trato intestinal pode ser susceptível a várias anomalias que parecem basear-se na recanalização incompleta do lúmen, após a fase de bloqueio temporário por epitélio durante o primeiro trimestre de gravidez. Algumas das variantes destas condições são mostradas na Figura 15.18.

Megacólon Aganglionar (Doença de Hirschsprung)

A base do megacólon aganglionar, que se manifesta por uma grande dilatação de determinados segmentos do cólon, é a ausência de gânglios parassimpáticos nas paredes afetadas do cólon. A doença de Hirschsprung parece ser multifactorial, com mutações dominantes e recessivas resultantes nessa condição. Muitos pacientes com doença de Hirschsprung não expressam o oncogene **C-RET**. O C-RET, juntamente com um correceptor, o Gfra-1, é um receptor para fator neurotrófico derivado de linhagem de célula glial (GDNF). Este gene é ativado pela combinação do Pax-3 com o Sox-10, ambos os quais são necessários para a formação do gânglio entérico. Da mesma forma, as mutações do Sox-10, o que provavelmente interfere com a função Pax-3, pode resultar em uma síndrome de Waardenburg-Hirschsprung combinada. Mutantes de Ret, Gfra-1 e GDNF interferem com a migração das células da crista neural vagal no intestino.

Mutações conhecidas atualmente representam apenas cerca de metade dos casos de doença de Hirschsprung. Outras mutações subjacentes de megacólon aganglionar poderiam envolver defeitos na migração ou a proliferação de células precursoras da crista neural. Morte de células precursoras antes ou depois de chegarem ao seu destino final no intestino grosso poderia reduzir o número de gânglios entéricos. Alternativamente, o ambiente local pode impedir a migração com sucesso de células da crista neural para o cólon. A evidência a partir de camundongos mutantes desenvolvendo segmentos aganglionar do intestino sugere fortemente que o ambiente da parede do intestino inibe a migração das células da crista neural para o segmento afetado do intestino. Isto foi demonstrado através de experiências em que as células da crista de camundongos mutantes eram capazes de colonizar o intestino normal, mas as células da crista normais não poderiam migrar para os segmentos do intestino de camundongos mutantes. A acumulação de laminina na parede do intestino como resultado de excesso de produção de **endotelina-3** serve como um sinal de parada para a migração da crista neural. O cólon distal é a região mais comumente afetada por aganglionose, mas, em alguns casos, os segmentos aganglionares estendem-se cranialmente tanto quanto o cólon ascendente. Estimativas da frequência de megacólon variam amplamente, de 1 em 1.000 para 1 em 30.000 nascimentos.

Experiências mais recentes têm mostrado que as células derivadas da crista neural vagal apresentam propriedades migratórias muito mais fortes no intestino posterior do que células da crista sacral. Esta descoberta conduziu a sugestão de que as células da crista vagais fossem transplantadas em segmentos aganglionares do cólon, na tentativa de corrigir o déficit de neurônios entéricos nesta área.

Ânus Imperfurado

Ânus imperfurado, que ocorre em cada 1 dos 4.000 a 5.000 nascimentos, inclui um espectro de defeitos anais que pode variar a partir de uma membrana simples que cobre a abertura anal (persistência da membrana cloacal) para vários comprimentos de atresia do canal anal, reto ou ambos. Macroscopicamente, todos os defeitos são caracterizados pela ausência de uma abertura anal (**Fig. 15.19**). Exclusões de Hoxa-13 e Hoxd-13 em camundongos resultam em defeitos da morfogênese do esfíncter anal, e mutantes de

shh e suas moléculas à jusante Gli-2 e Gli-3 causam o fato de o cólon terminar em um saco de fundo cego, com a ausência de formação de ânus. Qualquer exame de um recém-nascido deve incluir a determinação da presença de uma abertura anal. A extensão do segmento de atresia é importante quando se considera o tratamento cirúrgico do ânus imperfurado. O tratamento de uma membrana anal persistente pode ser trivial, enquanto os defeitos mais extensos, especialmente defeitos que envolvem a musculatura anal, constituem um grande desafio cirúrgico.

Fístulas de Intestino Posterior

Em muitos casos, a atresia anal é acompanhada por uma fístula que liga a porção do intestino posterior a uma outra estrutura na região inicial do seio urogenital. Os tipos comuns de fístulas ligam o intestino grosso com a vagina, à uretra ou à bexiga, e outros podem conduzir à superfície na área perineal (**Fig. 15.20**).

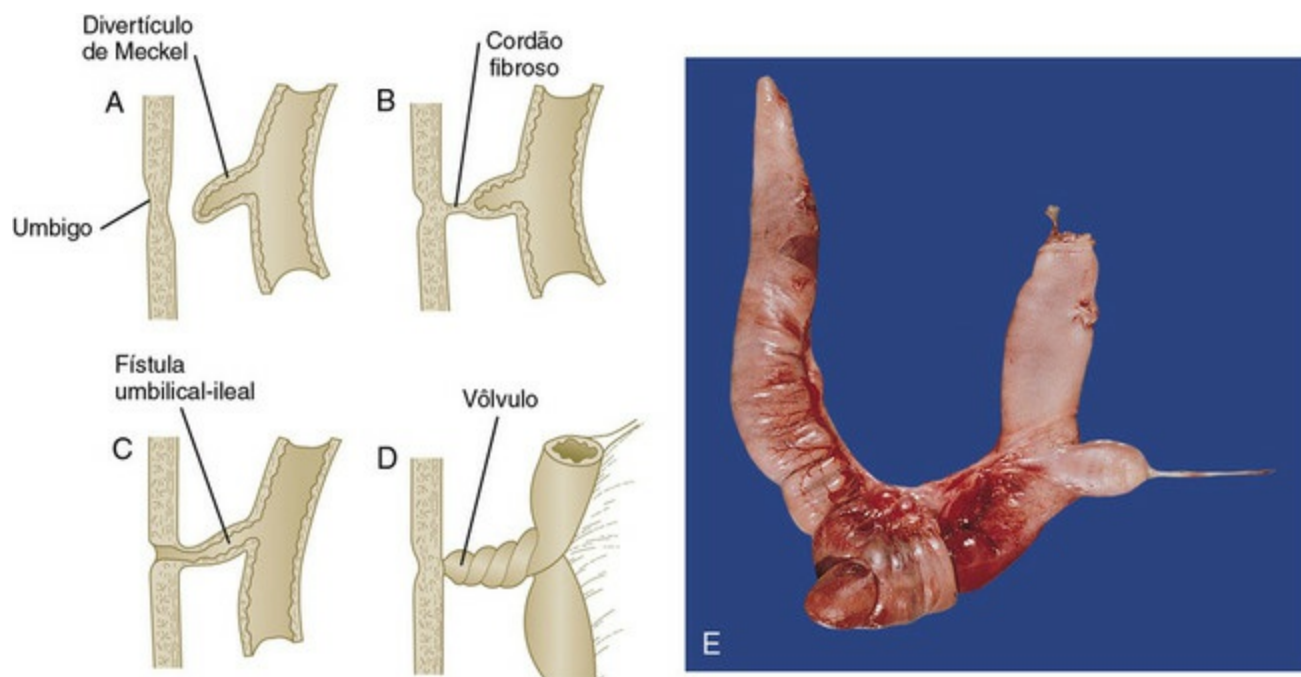


FIG. 15.15 Variedades de dutos vitelínos remanescentes.

A, Divertículo de Meckel. **B**, Cordão fibroso conectando um divertículo de Meckel ao umbigo. **C**, Fístula umbilical-ileal (vitelina). **D**, Vólvulo intestinal causado pela rotação do intestino em torno de um duto vitelino remanescente. **E**, Divertículo de Meckel protuso no lado direito de um segmento ileal. O intestino abaixo do divertículo é avermelhado por causa de uma intussuscepção associada logo abaixo divertículo de Meckel. (Foto 2681 do Arey-DaPeña Pediatric Pathology Photographic Collection, Human Development Anatomy Center, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.)



FIG. 15.16 Onfalocele em um natimorto.

Alças de intestino delgado podem ser claramente vistas através da membrana amniótica quase transparente que cobre a onfalocelo (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

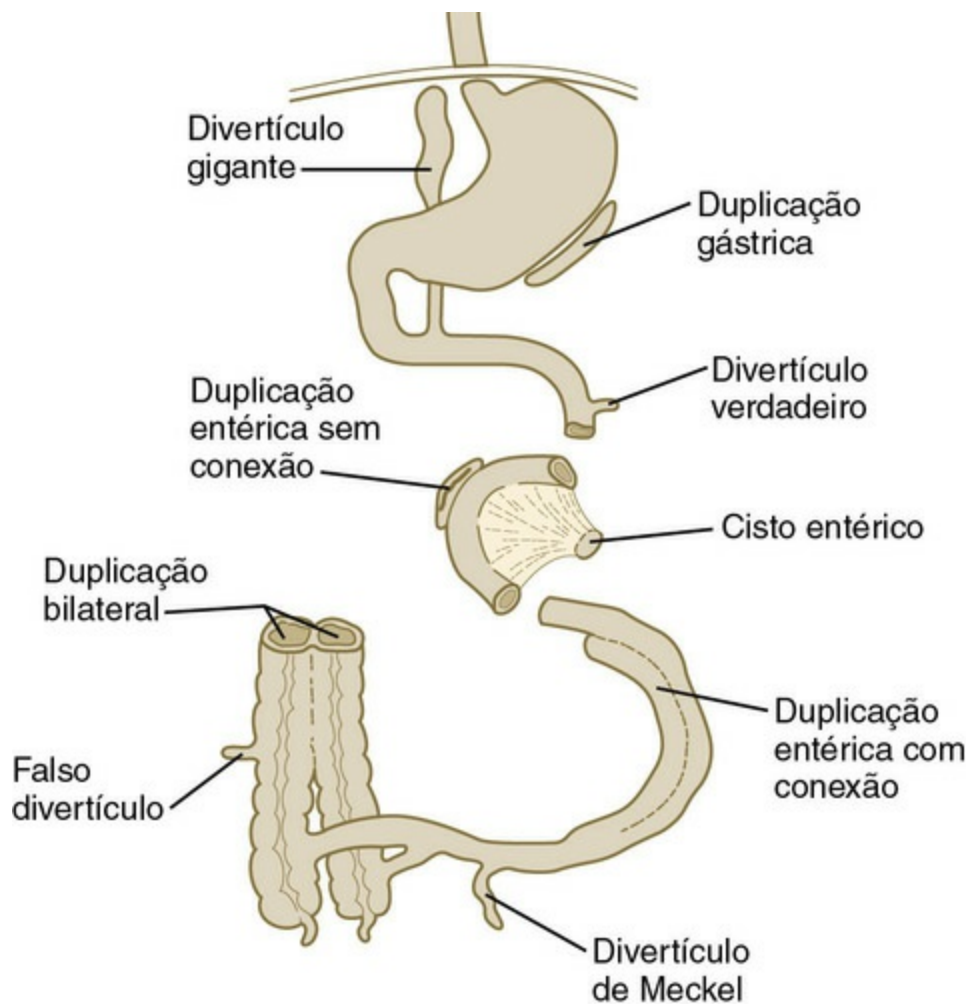
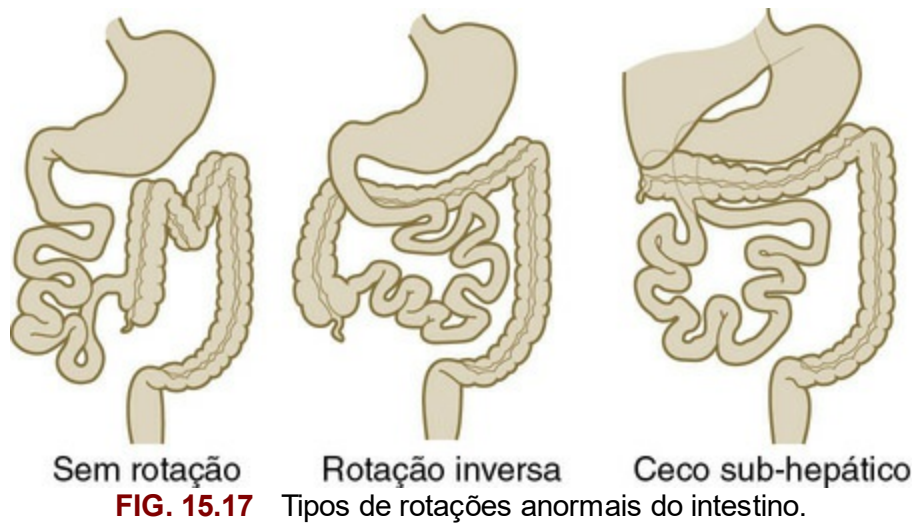


FIG. 15.18 Tipos de divertículos e duplicações que podem ocorrer no sistema digestório. (Baseado em Gray SW, Skandalakis JE: *Embriology for surgeons*, Philadelphia, 1972, Suaders.)



FIG. 15.19 Atresia anal em um recém-nascido.
Nenhum traço de uma abertura anal é visto. (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

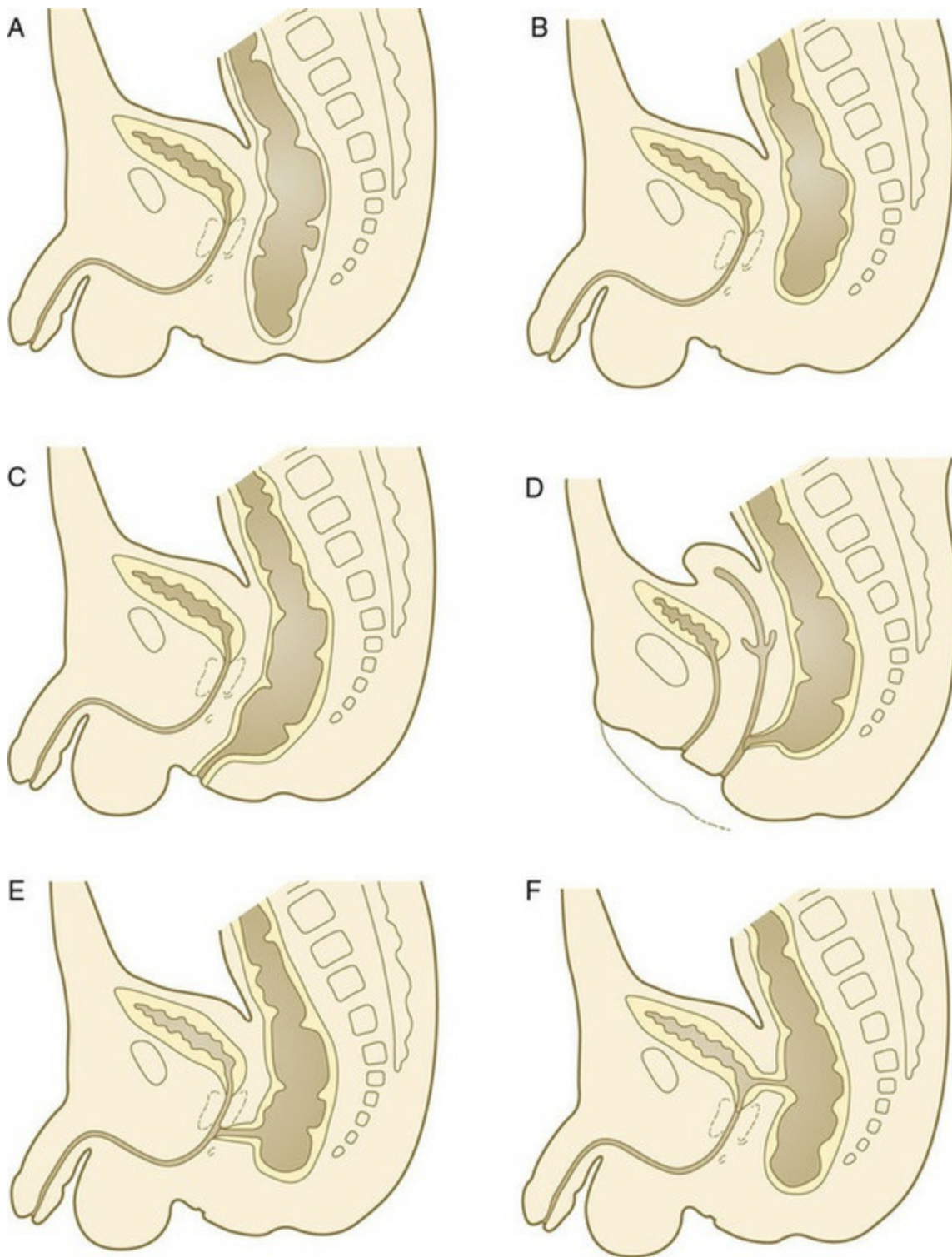


FIG. 15.20 Variedades de fístulas e atresias do intestino posterior.
A, Membrana anal persistente. **B**, atresia anal. **C**, Fístula anoperineal. **D**, Fístula retovaginal. **E**, Fístula retouretral. **F**, Fístula retovesical.

Glândulas do Aparelho Digestório

As glândulas do sistema digestório surgem através de processos indutores entre o epitélio intestinal inicial e o mesênquima circundante. Os vários epitélios glandulares têm exigências diferentes dos tipos de mesênquima que podem dar suporte ao seu desenvolvimento. Em experimentos de recombinação tecidual, o epitélio pancreático sofre um desenvolvimento típico quando é justaposto ao mesênquima de quase qualquer

fonte. O desenvolvimento do epitélio da glândula salivar é suportado pelo mesênquima de pulmão ou glândulas sexuais acessórias, mas não por vários outros tipos de mesênquima. Suporte indutivo de epitélio hepático (fígado) segue um distintivo padrão. O desenvolvimento epitelial normal é suportado por mesênquima derivado da placa lateral ou mesoderme intermediário, mas o mesênquima axial (ou somítica, ou crista neural) falha em dar suporte na diferenciação hepática. As propriedades indutoras de algumas glândulas mesenquimais podem ser correlacionadas com os diferentes tipos de vascularização destes mesênquimas (p. 414).

Formação do Fígado

Após a indução inicial pelo mesoderme cardíaco e pelo septo transversal (Fig. 15.4), o endoderme hepático derivado do intestino aumenta sua espessura para formar um epitélio pseudoestratificado (Fig. 15.21). A dinâmica nuclear no epitélio pseudoestratificado é comparável àquela do tubo neural inicial (Fig. 11.4). Os núcleos sofrem síntese de DNA (fase S do ciclo celular) na sua posição basal perto da lâmina basal circundante do broto hepático. Em seguida, os núcleos migram para a região apical (luminal), onde passam por divisão mitótica. As vias e os destinos das células-filhas ainda não foram claramente determinados. A transição para a fase pseudoestratificada requer a atividade do gene homeobox **Hhex**, sem a qual o fígado não é formado (Fig. 15.21).

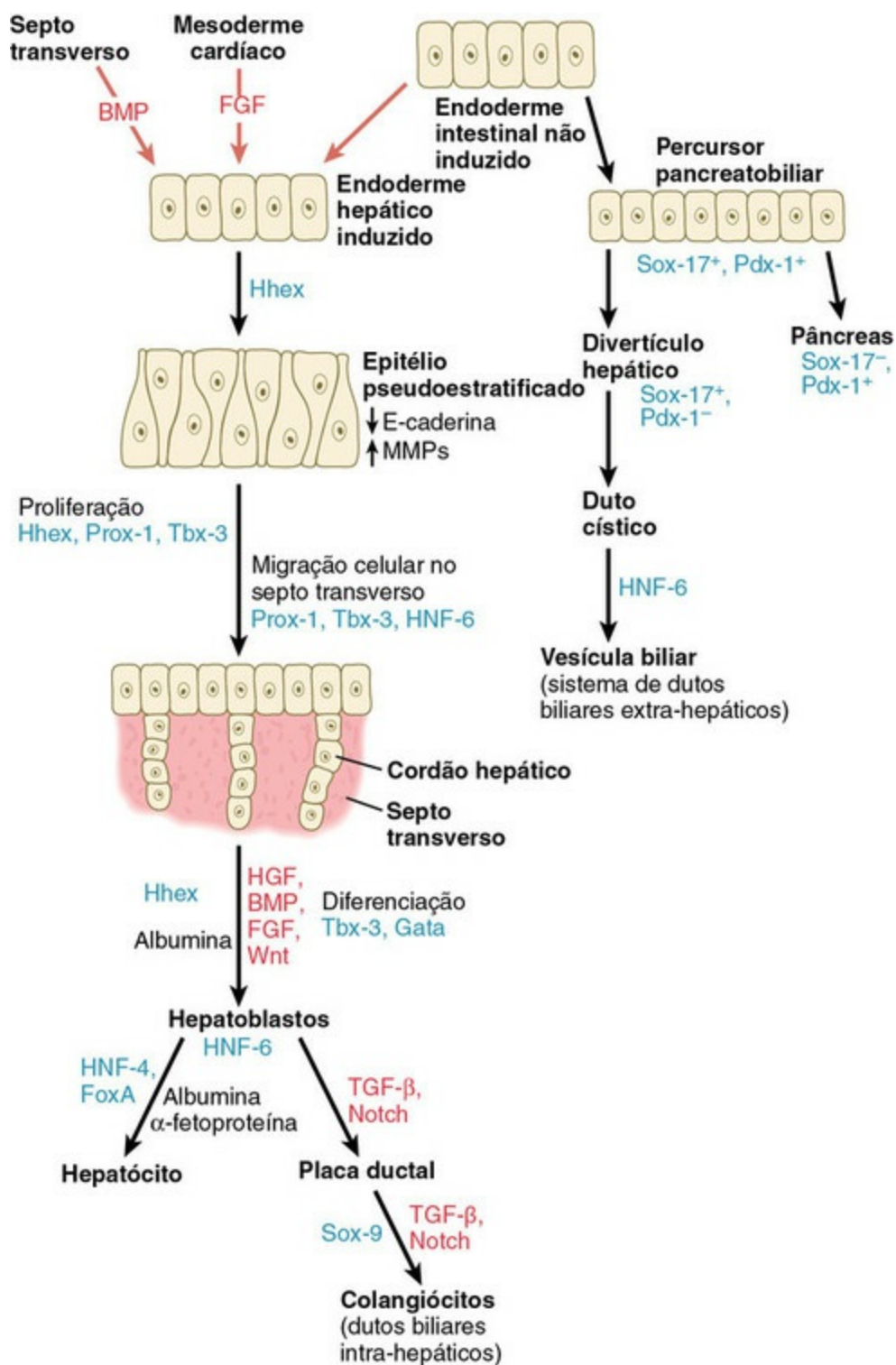


FIG. 15.21 Principais eventos do desenvolvimento na formação do fígado e sistema de dutos biliares.

Fatores de crescimento estão impressos em *vermelho*, e fatores de transcrição em *azul*. BMP, proteína morfogenética óssea; FGF, fator de crescimento de fibroblastos; HGF, fator de crescimento hepático; HNF, fator nuclear hepático; TGF, fator de crescimento transformante.

Logo no início da terceira semana, através das ações de Hhex e outros fatores de transcrição, células do epitélio hepático perdem suas características epiteliais pela regulação para baixo (*down regulation*) de **E-caderina**, e migram através da membrana basal subjacente que tenha sido degradada por **metaloproteínases da matriz (MMPs)**. Essas células migram fazendo o seu caminho para o mesênquima subjacente do septo transversal e formam **cordões hepáticos**. No início da formação do fígado, as futuras células hepáticas já expressam o gene *albumin*, uma das principais características dos

hepatócitos maduros.

O divertículo hepático primitivo ramifica-se em muitos cordões hepáticos, que estão intimamente associados ao mesoderme esplâncnico do septo transversal. O mesoderme dá suporte ao contínuo crescimento e à proliferação do endoderme hepático. Isso ocorre, em parte, através de ações do **fator de crescimento hepático (HGF)**, que é vinculado à molécula receptora, **c-met**, localizada na superfície dos hepatócitos endodérmicos. Estudos experimentais têm demonstrado que o mesoderme, a partir de qualquer componente do somatopleura ou esplancopleura do mesoderme lateral, pode dar suporte ao contínuo crescimento e à diferenciação hepática, enquanto o mesoderme paraxial tem uma capacidade limitada para auxiliar o desenvolvimento hepático.

As células dos cordões hepáticos (**hepatoblastos**) são bipotentes: elas podem formar tanto células hepáticas parenquimais (**hepatócitos**) ou células dos dutos biliares intra-hepáticos (**colangiócitos**). Induzidos pelos fatores de transcrição **fator nuclear hepático-4 (HNF-4)** e **FoxA**, alguns hepatoblastos diferenciam-se em hepatócitos, que começam a expressar moléculas (p. ex., albumina e α -fetoproteína) características de células do parênquima hepático maduro. Outros hepatoblastos, sob a influência do **TGF- β** e **Notch**, reúnem-se como uma única camada em torno de ramos da veia porta como uma **placa ductal (Fig. 15.22A)**. Através de mecanismos ainda não bem compreendidos, duas estruturas em forma de dutos (futuros dutos biliares) começam a se formar em torno de cada veia. Inicialmente, as células presentes nas paredes dos dutos são de caráter híbrido (**Fig. 15.22B**). As células mais próximas da veia têm as características de colangiócitos, enquanto aquelas no lado oposto apresentam mais semelhanças com hepatócitos. Eventualmente, todas as células que revestem o duto biliar são colangiócitos, com todas as características. Esses dutos biliares ramificam para formar redes que conduzem para as extremidades dos lobos hepáticos e constituem o componente intra-hepático do sistema de duto biliar.

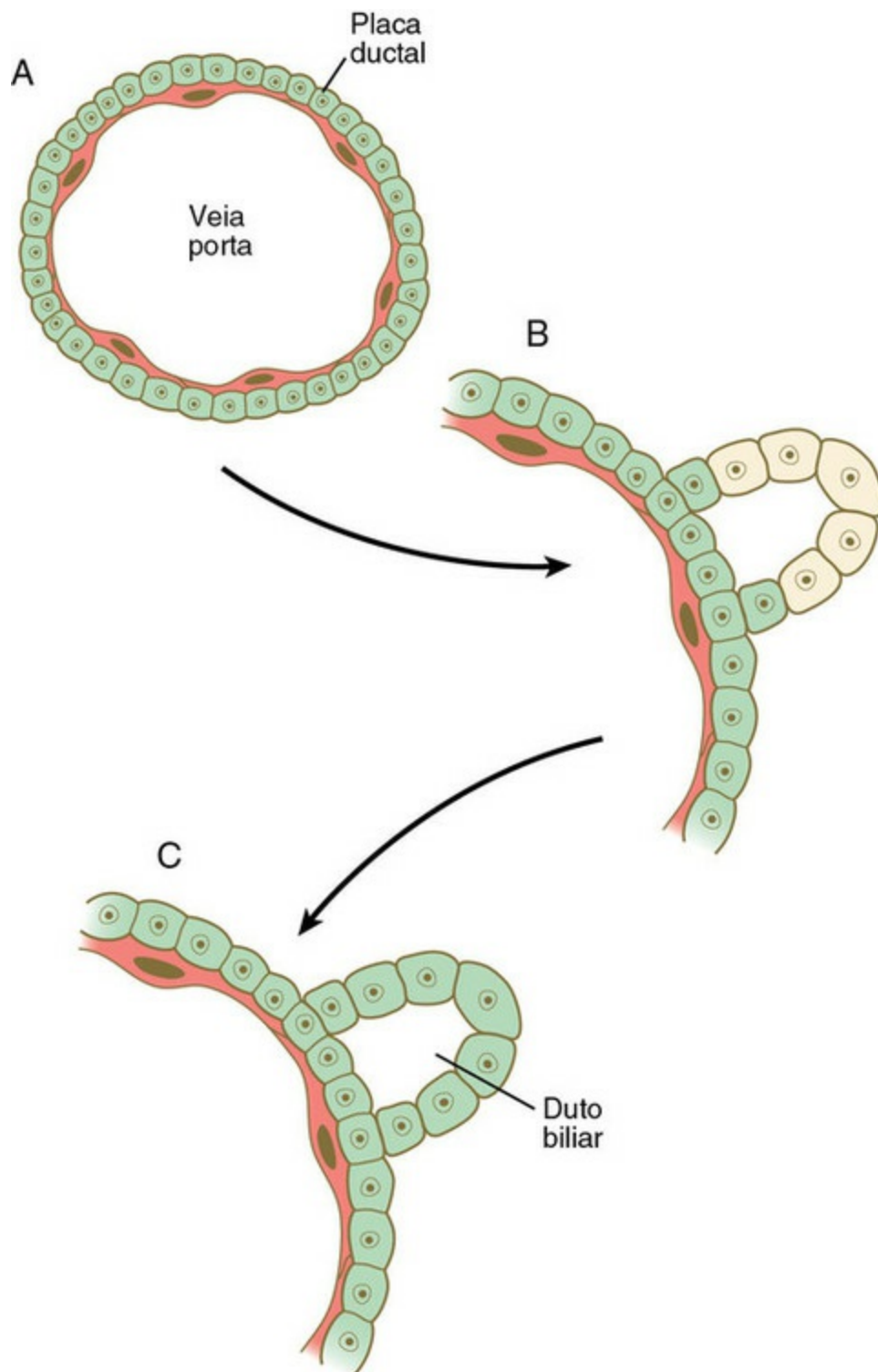


FIG. 15.22 Etapas da formação das vias biliares intra-hepáticas.

A, A camada de células do endoderme hepática forma uma placa ductal em torno da veia porta. **B**, Nas fases iniciais da formação do duto biliar, as células do perímetro mais externo têm as características de hepatócitos, enquanto as células internas apresentam um fenótipo de colangiócito. **C**, O duto biliar diferenciado, com todas as células possuindo o fenótipo de colangiócito. (Baseado em Lemaigre FP: *Prog Mol Biol Transl Sci* 97:103-126, 2010.)

O outro componente principal do sistema da via biliar, que consiste em dutos hepáticos maiores, o duto cístico, a vesícula biliar e o duto biliar comum, surge fora do fígado e é chamado de **árvore biliar extra-hepática**. As suas células precursoras surgem como componente de um **precursor pancreatobiliar** comum ([Figura 15.21](#)), que tem sua localização caudal ao endoderme pré-hepático. Expressando **Sox-17** e **Pdx-1**, estas células são bipotenciais, como aquelas do divertículo hepático. Algumas destas células deixam

de expressar Sox-17, mas continuam a expressar Pdx-1 e vão formar o pâncreas ventral. Outras, que deixam de expressar Pdx-1, mas continuam a expressar Sox-17, tornam-se precursoras da árvore biliar extra-hepática. Estendem-se para formar o **duto cístico** e uma dilatação, que prenuncia o desenvolvimento da **vesícula biliar** (Fig. 15.23). Como os dutos biliares intra e extra-hepáticos se conectam permanece em aberto.

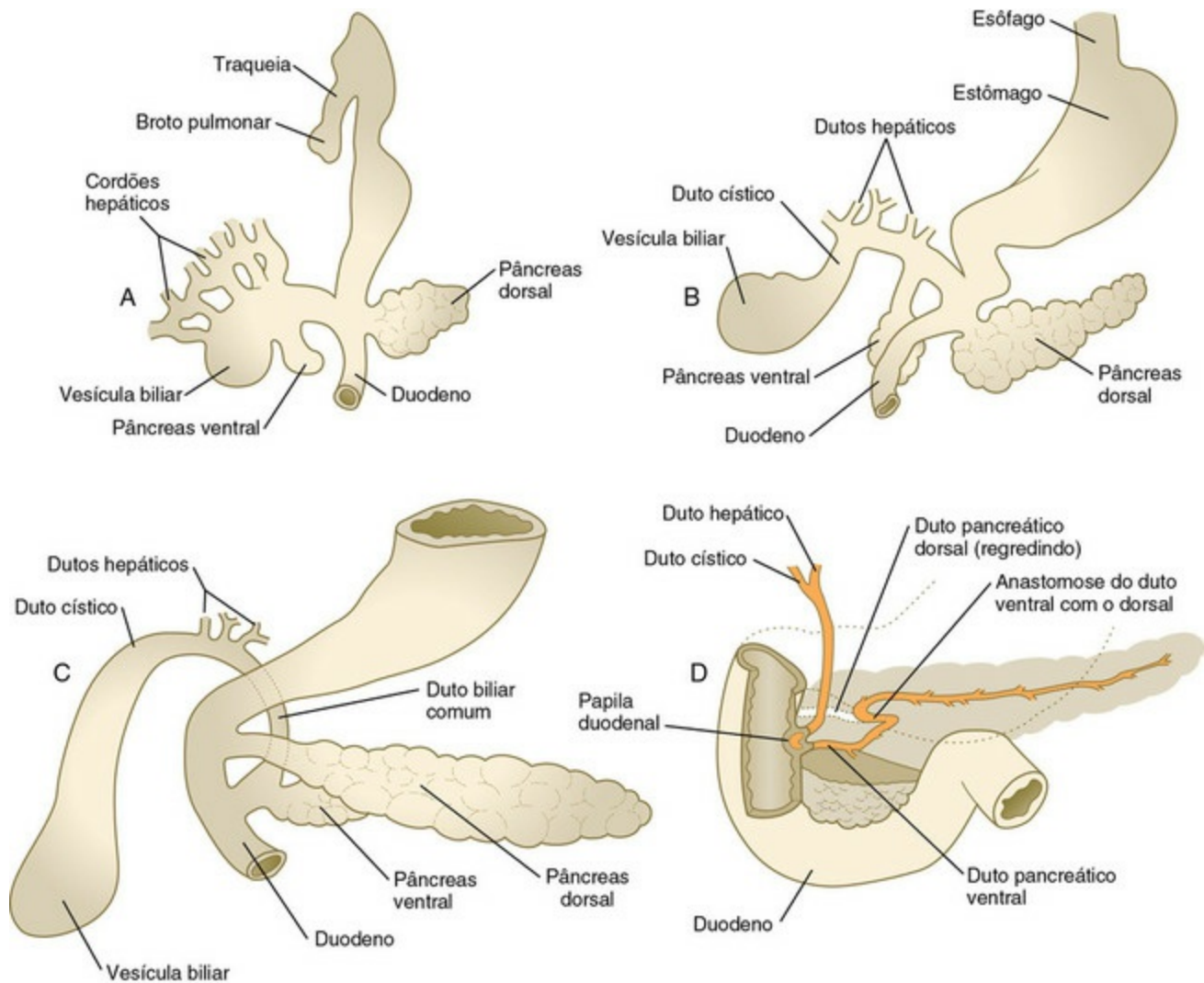


FIG. 15.23 Desenvolvimento dos primórdios hepático e pancreático do aspecto ventral. **A**, Na quinta semana. **B**, Na sexta semana. **C**, Na sétima semana. **D**, Ao final, no feto, mostrando a fusão dos dutos pancreáticos dorsal e ventral e regressão da porção distal do duto dorsal.

Dentro da massa hepática, os cordões hepáticos formam uma série de fileiras altamente irregulares que se alternam com **sinusoides** revestidos mesodermicamente, através do qual o sangue circula e troca nutriente com os hepatócitos. Os sinusoides são os primeiros vasos que se formam no fígado, e que surgem do mesênquima do proepicárdio e do septo transversal. Esta mesma fonte também dá origem às **células estreladas**, as células que residem no espaço (de Disse) entre os hepatócitos e o endotélio sinusoidal. Estas células armazenam vitamina A e também são capazes de modular a circulação sinusoidal, mas quando cronicamente ativadas após o nascimento, eles formam a base para a fibrose hepática.

O fígado inteiro logo se torna demasiadamente grande para estar contido no septo

transverso, e se projeta para o mesentério ventral na cavidade abdominal. À medida que continua a se expandir, o fígado crescente permanece coberto por uma cintilante camada translúcida de tecido mesentérico, que serve agora como cápsula de tecido conjuntivo do fígado. Entre o fígado e a parede ventral do corpo há uma fina peça de mesentério ventral, em forma de foice: o **ligamento falciforme**. O mesentério ventral entre o fígado e estômago é o omento menor ([Fig. 15.6](#)).

Desenvolvimento da Função Hepática

O desenvolvimento do fígado não é apenas uma questão de aumentar a sua massa e a sua complexidade estrutural. Com o desenvolvimento do fígado, as suas células gradualmente adquirem a capacidade de realizar muitas funções bioquímicas, caracterizando sua maturidade, o fígado funcionante. A função principal característica do fígado é produzir a proteína plasmática **serum albumina**. O RNAm para a albumina foi detectado em hepatócitos de mamíferos durante as primeiras fases do seu crescimento, no mesoderme hepático, e parece depender da expressão inicial do fator nuclear hepático-3 (HNF-3) (Foxa-3).

As principais funções do fígado adulto incluem a síntese e o armazenamento de **glicogênio**, que serve como uma reserva de carboidratos. Com a progressão do período fetal, o fígado armazena ativamente glicogênio. Esta função é fortemente estimulada por hormônios adrenocorticais e é indiretamente estimulada pela adeno-hipófise. Da mesma forma, o período fetal compreende o desenvolvimento funcional do sistema de enzimas envolvidas na síntese de ureia a partir de metabólitos nitrogenados. Ao nascimento, estas enzimas atingem a capacidade funcional completa.

Uma das principais funções do fígado embrionário é a produção de células sanguíneas. Após a hematopoiese do saco vitelino, o fígado é um dos locais principais da formação do sangue intraembrionário ([Fig. 17.2](#)). Células hematopoiéticas, com origem em outros locais, instalando-se no fígado, aparecem em pequenos grupos de células no parênquima hepático. Com o fígado amadurecendo, o ambiente intra-hepático não suporta mais produção das células sanguíneas, e a hematopoiese migra para outros locais no feto.

Aproximadamente com 12 semanas gestação, os hepatócitos começam a produzir **bile**, em grande parte, através da degradação da hemoglobina. A bile drena pelo sistema de dutos biliares recém-formados e é armazenada na vesícula biliar. Como a bile é liberada no intestino, ela mancha os outros conteúdos intestinais de verde-escuro, que é uma das características do mecônio.

Formação do Pâncreas

O pâncreas começa como um primórdio dorsal e ventral separados dentro do endoderme duodenal ([Fig. 6.20D](#)). O desenvolvimento inicial de cada um destes dois primórdios está sob diferentes controles moleculares. Como discutido anteriormente, o endoderme ventral do divertículo hepático é modelado para se diferenciar em tecido pancreático ventral por um defeito no mecanismo de áreas onde a indução hepática não ocorre. Nos vertebrados primitivos, a função pancreática é distribuída pelas células do intestino

anterior, em vez de uma glândula discreta, e alguns pesquisadores têm especulado que o broto ventral do pâncreas representa a extensão do sistema, enquanto o discreto pâncreas dorsal é um surgimento evolutivo recente.

O pâncreas dorsal é induzido a partir do endoderme dorsal do intestino pela **ativina** e **FGF** por sinais que emanam do notocorda; que no início do desenvolvimento é diretamente oposto ao endoderme (**Fig. 15.24**). A atividade do **shh** no endoderme dorsal deve ser reprimida, ou a diferenciação pancreática não ocorre. O início do desenvolvimento do pâncreas ventral está sob um diferente conjunto de fatores que controla o desenvolvimento e depende fortemente da atividade do fator de transcrição **Ptf-1a**. Durante os primeiros estágios da formação do broto pancreático dorsal, as **células progenitoras pancreáticas** expressam fatores de transcrição **Pdx-1** e **Hoxb-9**. Se a expressão de **Pdx-1** é eliminada por um mutagenes específico, o desenvolvimento do broto pancreático cessa. A partir deste ponto, os diferentes sinais ambientais e as respostas intracelulares resultam na diferenciação das duas linhagens de células: as **células pancreáticas exócrinas** e **células pancreáticas endócrinas** (**Fig. 15.24**).

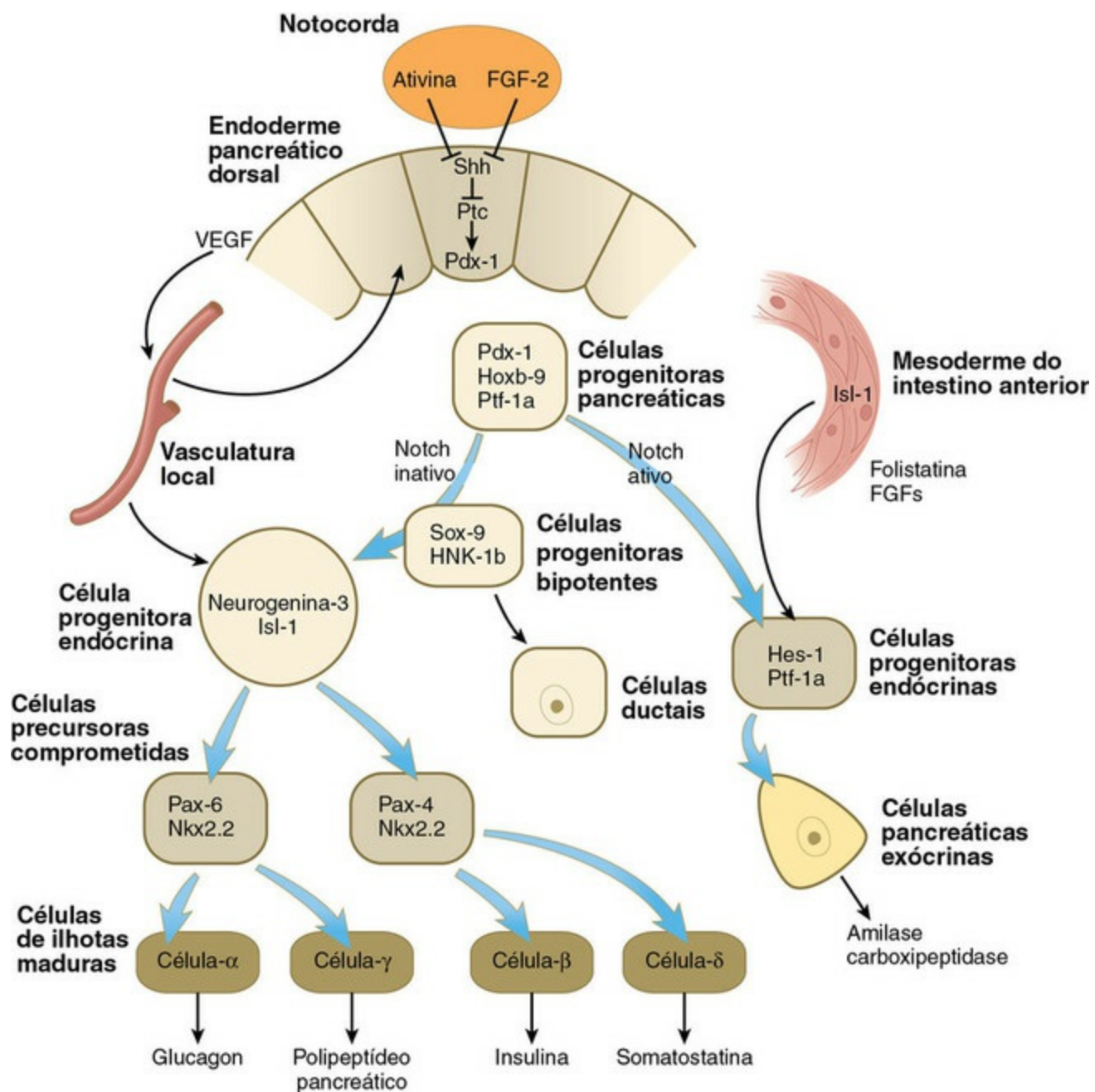


FIG. 15.24 Eventos moleculares fundamentais à diferenciação dos componentes endócrinos e exócrinos do pâncreas.

FGF: fator de crescimento de fibroblastos. Shh: *sonic hedgehog*. VEGF: fator de crescimento vascular endotelial.

Durante a fase inicial de crescimento, o pâncreas dorsal torna-se consideravelmente maior do que o pâncreas ventral. Mais ou menos ao mesmo tempo, o duodeno gira para a direita, formando uma alça em forma de C que transporta o pâncreas ventral e o duto biliar principal por trás dele para o mesentério dorsal. O pâncreas ventral logo faz contato e funde-se com o pâncreas dorsal.

Tanto o pâncreas dorsal quanto o pâncreas ventral possuem um grande duto. Após a fusão dos dois primórdios pancreáticos, o duto principal do pâncreas ventral faz uma anastomose com o duto do pâncreas dorsal. A porção de duto pancreático dorsal entre a anastomose e o duodeno normalmente regride, deixando o duto principal do pâncreas ventral (**duto de Wirsung**) como duto definitivo indo a partir do pâncreas para o duodeno (ver [Figura 15.23](#)).

O pâncreas é um órgão com função dupla, endócrina e exócrina. A porção exócrina

consiste de um grande número de ácinos, que estão ligados a um sistema de dutos secretores. O componente do sistema endócrino consiste de cerca de 1 milhão de ilhotas de Langerhans ricamente vascularizadas, que estão espalhadas entre os ácinos.

Em certas células progenitoras do pâncreas, a ação da sinalização molecular da **folistatina**, e vários **FGFs** oriundos a partir do mesoderme circundante, em combinação com a ativação do sistema receptor **Notch** (p. 69), resulta na diferenciação de muitas células pancreáticas ao longo da via exócrina. Estas células, que secretam hormônios digestivos, como a **amilase** e **carboxipeptidase**, em última análise são responsáveis pela morfogênese macroscópica do pâncreas. Durante o crescimento do primórdio pancreático, as células exócrinas assumem a forma de cordões a partir de um brotamento sequencial. Destes cordões celulares, os ácinos e os seus dutos diferenciam-se. Experimentos de recombinação tecidual, realizados *in vitro* e *in vivo*, demonstraram que a presença de mesênquima é necessária para a formação dos ácinos, mas que os dutos podem formar-se na ausência de mesênquima se as células precursoras endodérmicas são expostas a um gel rico em material de membrana basal.

Embora a presença de mesênquima seja necessária para a diferenciação dos ácinos, o mesênquima não precisa ser de origem pancreática. *In vitro*, o endoderme do pâncreas combinado com mesoderme da glândula salivar diferencia-se ainda melhor do que exposto ao mesênquima pancreático. Este achado mostra que no caso do pâncreas, a influência indutiva do mesênquima é permissiva, em vez de instrutiva.

A diferenciação dos ácinos está dividida em três fases (**Fig. 15.25**). A primeira, chamada de **estado pré-diferenciado**, ocorre enquanto o primórdio pancreático está tomando forma. Uma população de células progenitoras pancreáticas que apresenta praticamente níveis indetectáveis de atividade da enzimática digestiva é estabelecida. Como os brotos pancreáticos começam a crescer para fora, o epitélio sofre uma transição para uma segunda fase, **estado protodiferenciado**. Durante esta fase, as células exócrinas sintetizam baixos níveis de diversas enzimas hidrolíticas que irá produzir. Após o período principal de crescimento, as células acinosas pancreáticas passam por outra transição antes de atingir um terceiro estado, **estado diferenciado**. Nesta altura, estas células adquiriram uma maquinaria de síntese proteica elaborada, e as formas inativas das enzimas digestórias são armazenadas no citoplasma como **grânulos de zimogênio**. Hormônios glicocorticoides a partir do córtex suprarrenal fetal estimulam o aumento da produção de certas enzimas digestivas.

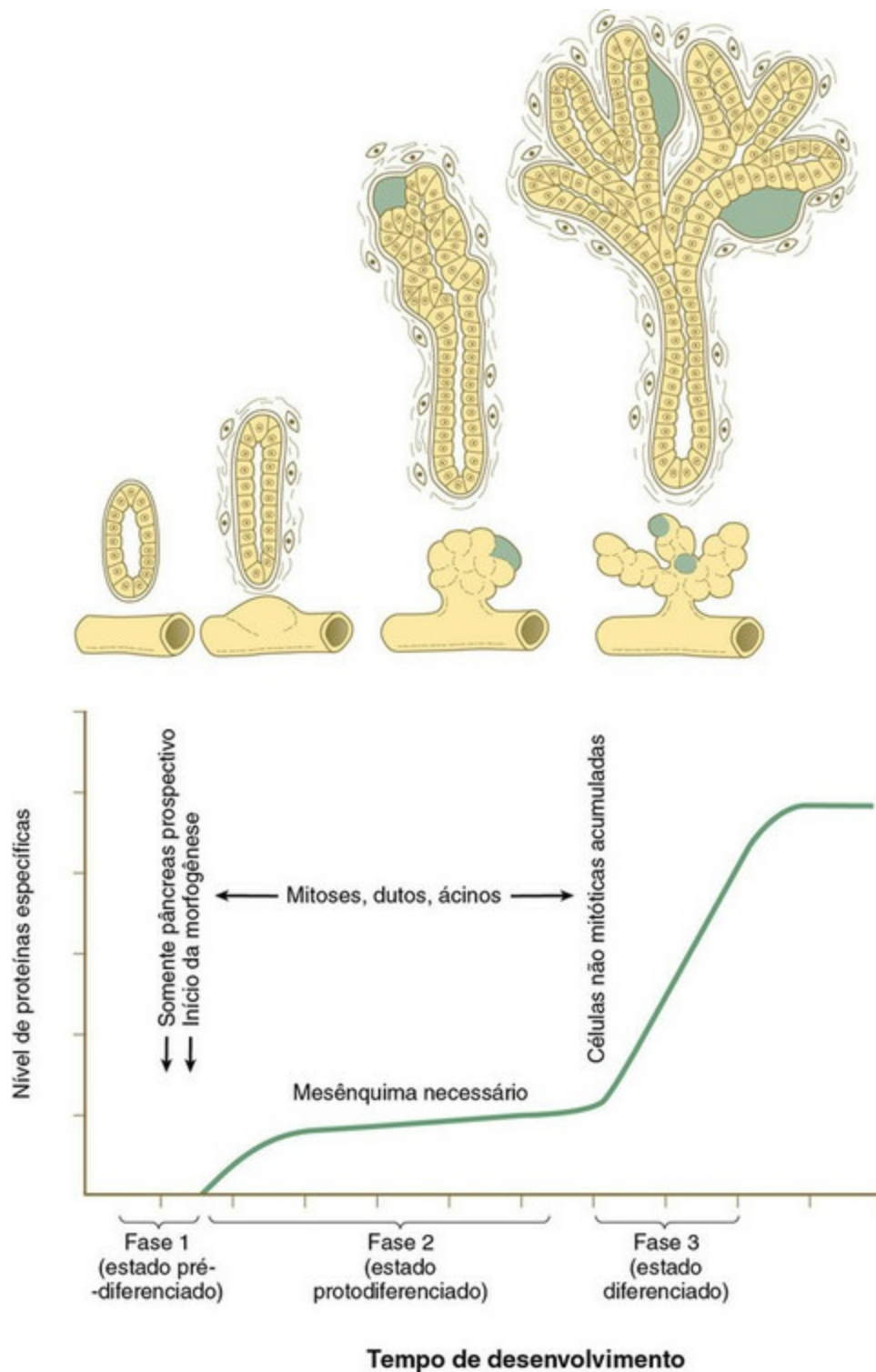


FIG. 15.25 Estágios da diferenciação estrutural e funcional do pâncreas. As áreas verdes representam ilhotas primitivas. (Adaptado de Pictet R, Rutter W: *Handbook of physiology*, section 7: *Endocrinology*, vol 1, Washington, D.C., 1972, American Physiological Society, pp 25-66.)

O desenvolvimento das ilhotas de Langerhans segue um curso diferente daquele dos ácinos. As ilhotas de Langerhans são formadas a partir de grupos de células epiteliais que rompem com as células epiteliais acinosas durante a segunda fase (protodiferenciada) do desenvolvimento da célula acinosa. Em uma via não envolvendo a ativação do sistema Notch, mas exigindo sinais a partir da vascularização local, uma célula precursora bipotencial pode se tornar uma célula endócrina ou uma célula ductal (Fig. 15.24). Aquelas células que entram na linhagem endócrina como as **células progenitoras endócrinas** expressam fatores de transcrição **neurogenina-3** e **Isl-1**. As

células progenitoras endócrinas dão origem a dois tipos de progênies (**células precursoras comprometidas**), cada uma das quais é caracterizada pela expressão de um gene *Pax* diferente. Um tipo, que se diferencia de 8 a 9 semanas, dá origem à **células α e γ** , que produzem **glucagon** e **polipeptídeo pancreático**. O outro tipo, que diferencia-se mais tarde, dá origem a **células β e δ** , que produzem **insulina** e **somatostatina**. Durante a segunda fase de diferenciação pancreática (estado protodiferenciado), os níveis de síntese de glucagon excedem consideravelmente os níveis de insulina. Na terceira fase de desenvolvimento do pâncreas, grânulos de secreção são evidentes no citoplasma da maioria das células das ilhotas. Insulina e glucagon estão presentes na circulação fetal no final do quinto mês de gestação.

A [Correlação Clínica 15.3](#) apresenta anomalias do fígado e pâncreas.

Correlações clínicas 15.3 Anomalias de Fígado e Pâncreas

Muitas variações menores na forma do fígado ou das vias biliares ocorrem, mas essas variações normalmente não têm nenhum significado funcional. Uma das malformações mais graves envolvendo o fígado é **atresia biliar**. Isto pode envolver qualquer malformação que vai desde os pequenos canalículos biliares às principais vias de transporte biliar. A **síndrome de Alagille**, que é caracterizada por atresia biliar e malformações cardíacas, é causada por mutações em **Jagged-1**, um ligante para o receptor Notch. Os recém-nascidos com essa condição geralmente desenvolvem **icterícia** grave logo após o nascimento. Alguns pacientes podem ser tratados cirurgicamente; para outros, um transplante de fígado é necessário.

Raramente, um anel de tecido pancreático circunda completamente o duodeno e constitui um **pâncreas anular** ([Fig. 15.26](#)). Esta anomalia pode, por vezes, causar a obstrução do duodeno após o nascimento. A causa do pâncreas anular não está estabelecida, mas a explicação comumente aceitável é que as consequências de um pâncreas ventral bífido pode envolver o duodeno de ambos os lados. Estudos em camundongos sugerem que redução local de sinalização *sonic hedgehog* (shh) pode permitir o crescimento excessivo do tecido pancreático ventral.

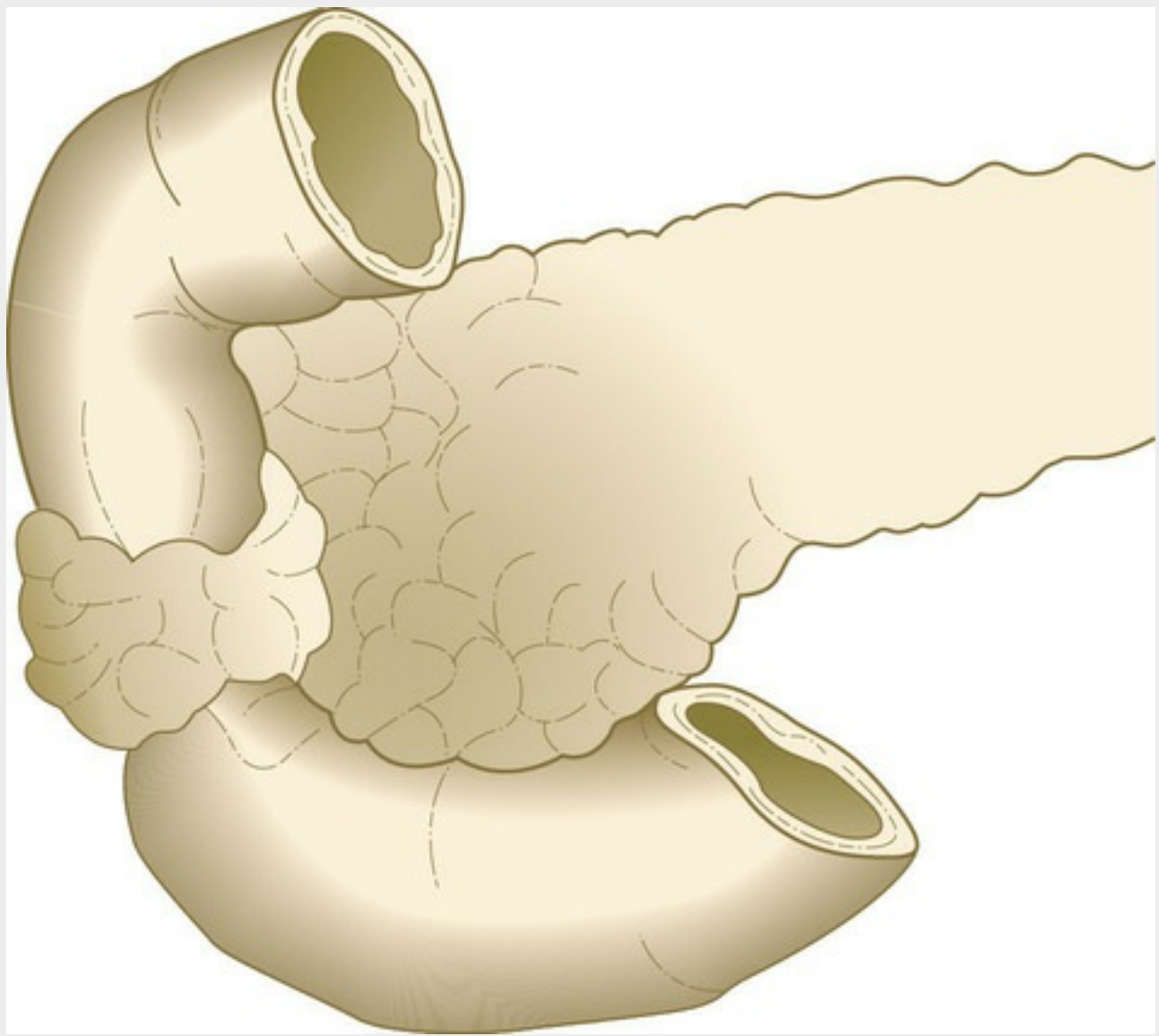


FIG. 15.26 Pâncreas anular circundando o duodeno.

Tecido pancreático heterotópico ocasionalmente pode ser encontrado ao longo do sistema digestório, e ocorre com mais frequência no duodeno ou na mucosa do estômago ([Fig. 15.27](#)). Cerca de 6% de divertículos de Meckel contêm tecido pancreático heterotópico.

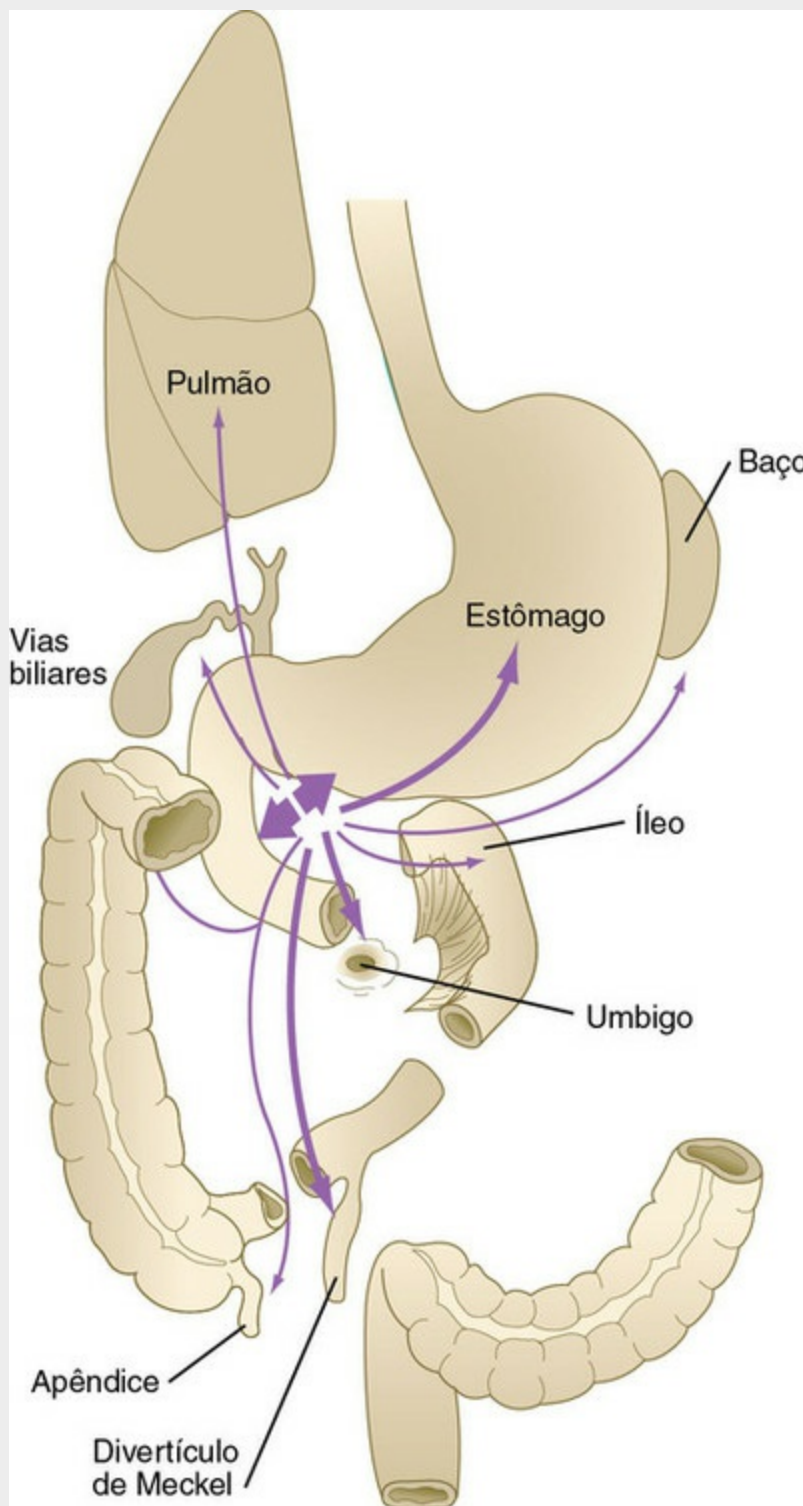


FIG. 15.27 Locais mais comuns em que o tecido pancreático heterotópico pode ser encontrado. A espessura das setas corresponde à frequência de tecido heterotópico nesse local. (Baseado no Gray SW, Skandalakis JE: *Embryology for surgeons*, Philadelphia, 1972, Saunders.)

A doença genética grave que afeta tanto o fígado quanto o pâncreas, bem como os rins e outros órgãos, é a **doença policística**. Essa condição resulta do mau funcionamento de **cílios primários**, e pode ser causada pela formação defeituosa de qualquer uma das várias proteínas (p. ex., **Policistina-1** ou **-2**, em doença renal policística autossômica) envolvidas na função ciliar primária. Mutações do gene que codifica para a proteína transmembrana **poliductina** em colangiócitos são responsáveis por alguns casos de doença policística no fígado. Os sintomas da doença policística incluem inchaço do fígado e desconforto abdominal, especialmente depois de comer.

Sistema Respiratório

A localização do futuro sistema respiratório na porção ventral do intestino anterior é indicada por uma região de expressão do factor de transcrição **Nkx 2.1**, que também assinala o local de formação da glândula tiroide. A parede dorsal do intestino anterior nesta área é caracterizada pela expressão de **Sox-2**. Especificação (indução) da região respiratória é mediada por sinais de Wnt e FGF a partir do mesoderme adjacente. No final da quarta semana, **brotos pulmonares** pares começam a se projetar a partir da parte posterior do endoderme respiratório ([Fig. 15.28A](#)). Dorsalmente aos brotos pulmonares, um par de sulcos laterais mesodérmicos começa a crescer internamente. Sob a influência da via de sinalização **Wnt**, esses sulcos se fundem em uma direção posterior para anterior. Com isso, eles criam um septo que separa a traqueia recém-formada do esôfago. Através de uma série de interações com o mesoderme circundante, o divertículo respiratório inicial (traqueia mais brotos pulmonares) alonga, e os brotos pulmonares começam um conjunto de 23 bifurcações que continuam na vida pós-natal.

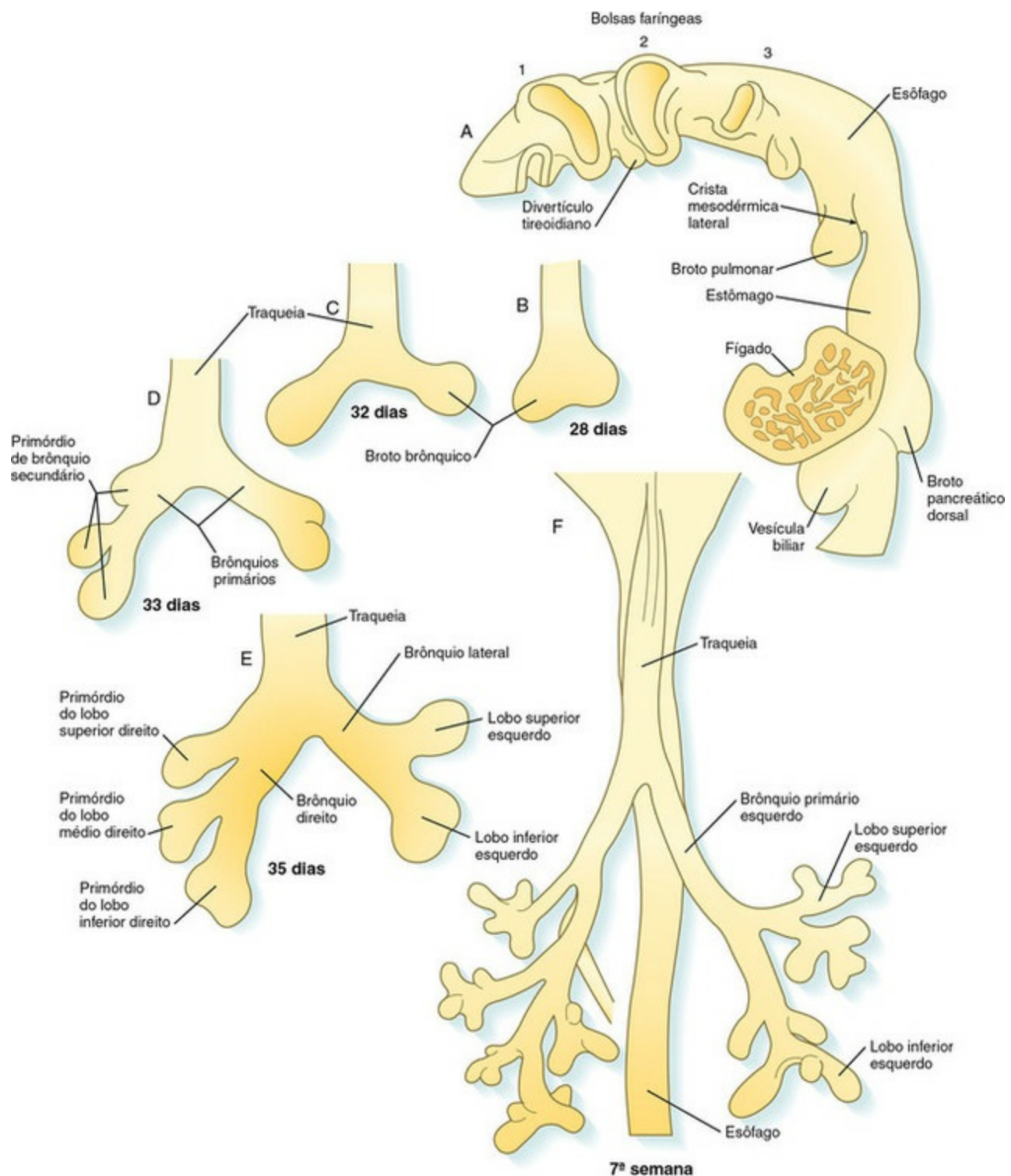


FIG. 15.28 Desenvolvimento dos principais padrões de ramificação dos pulmões. **A**, Visão lateral da faringe, mostrando o divertículo respiratório em um embrião com 4 semanas de idade. **B**, Em 4 semanas. **C**, Aos 32 dias. **D**, Aos 33 dias. **E**, No fim da quinta semana. **F**, No início da sétima semana.

Formação da Laringe

Durante as 4ª e 5ª semanas de gestação, a rápida proliferação do mesênquima do quarto e do sexto arcos faríngeos em torno do local de origem do broto respiratório transforma a abertura em fenda do esôfago em uma abertura para a **glote**, em forma de T, delimitada por duas **tumefações aritenóideas** laterais e uma **epiglótica** cranial. O mesênquima em torno do orifício da laringe finalmente se diferencia nas **cartilagens tiróidea, cricóidea** e

cartilagens aritenóideas, que formam o suporte do esqueleto da **laringe**. Semelhante ao esôfago, o lúmen da laringe sofre uma oclusão epitelial temporária. No processo de recanalização durante as nona e décima semanas, um par de pregas e recessos laterais constitui a base estrutural para as **cordas vocais** e os **ventrículos laríngeos** adjacentes. A musculatura da laringe derivada dos somitos é inervada por ramos do nervo vago (X par craniano), a musculatura associada ao quarto arco faríngeo é inervada pelo **nervo laríngeo superior** e a musculatura do sexto arco é inervada pelo **nervo laríngeo recorrente**.

Formação da Traqueia e Árvore Brônquica

No início do surgimento do divertículo respiratório, um par de brotos brônquicos aparece em sua extremidade (**Fig. 15.28B**). Agora, parece que os precursores da traqueia e dos brotos pulmonares são derivados a partir de fontes separadas de células, e que os brotos pulmonares originam os brônquios e a árvore respiratória distal. A parte linear do divertículo respiratório é o primórdio da traqueia. Os brotos dos brônquios, que acabam por se tornarem os brônquios primários, dão origem a brotos adicionais – três à direita e dois à esquerda. Esses brotos se tornam os **brônquios secundários**, ou **lobares**, e seus números prenunciam a formação dos três lobos do pulmão direito e os dois lobos do pulmão esquerdo (**Figura 15.28**). A partir deste ponto, cada broto brônquico secundário passa por uma longa série de ramificações por toda a vida embrionária e fetal.

A morfogênese do pulmão continua após o nascimento. A estabilização do padrão morfológico dos pulmões não ocorre até cerca de 8 anos de idade. Uma matriz de genes *Hox* (*Hoxa-3* a *Hoxa-5* e *Hoxb-3* a *Hoxa-6*) é expressa precocemente no desenvolvimento do trato respiratório. Padrões combinatórios de expressão de genes *Hox* estão envolvidos na especificação regional do trato respiratório.

O mesoderme que circunda o endoderme controla a extensão de ramificação dentro do trato respiratório. Numerosas experiências de recombinação tecidual demonstraram que o mesoderme circundante da traqueia inibe a ramificação, enquanto o mesoderme circundante dos brotos brônquicos promove a ramificação brônquica. Se o endoderme traqueal é combinado com o mesoderme brônquico, um brotamento anormal é induzido. Por outro lado, se o mesoderme traqueal for colocado em torno do endoderme brônquico, inibe o brotamento brônquico. O mesoderme de alguns outros órgãos, como das glândulas salivares, pode promover o brotamento do endoderme brônquico, mas o padrão característico de ramificação do mesoderme é induzido. Um mesoderme capaz de promover a manutenção ou brotamento deve manter uma taxa de proliferação elevada das células epiteliais. Geralmente, o padrão epitelial do órgão é amplamente determinado pelo mesoderme. A diferenciação estrutural e funcional do epitélio é uma propriedade específica das células epiteliais, mas o fenótipo epitelial corresponde à região ordenada pelo mesoderme.

Os princípios básicos da ramificação pulmonar subjacente são semelhantes àqueles que ocorrem no desenvolvimento das glândulas salivares e pâncreas. Em locais de ramificação, a proliferação de células epiteliais é reduzida, e a deposição dos colágenos

tipos I, III e IV, fibronectina e proteoglicanos estabiliza a morfologia no ponto de ramificação e das regiões dutais mais proximais. A elevada proliferação de células epiteliais caracteriza a rápida expansão dos brotos epiteliais (**Fig. 15.29**).

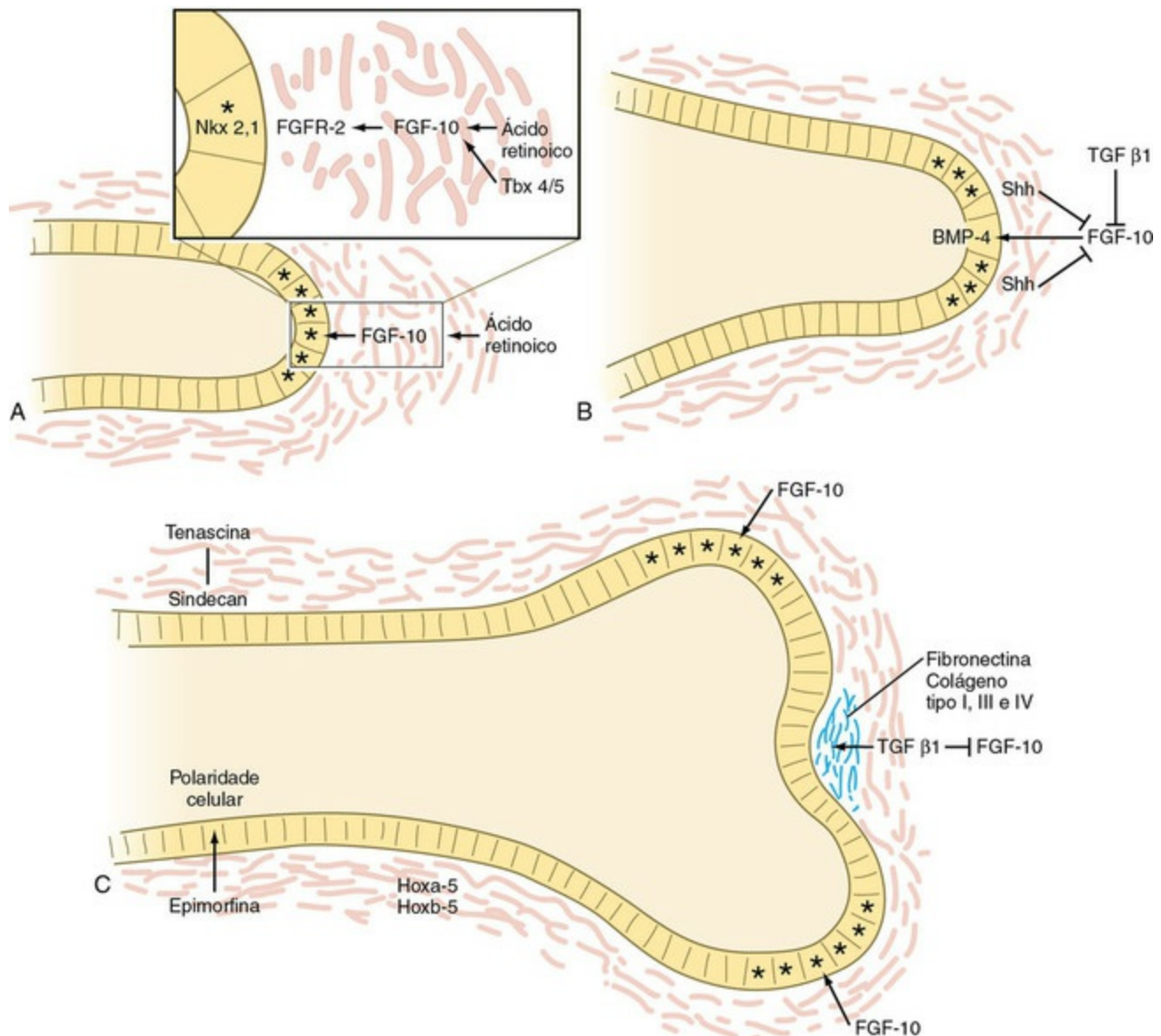


FIG. 15.29 Aspectos moleculares de crescimento e ramificação da árvore respiratória.

A, Extremidade do tubo respiratório alongando. Fator de crescimento de fibroblastos-10 (FGF-10), a secreção no mesênquima estimula o crescimento da extremidade epitelial do duto para ele. **B**, O princípio da ramificação. A inibição da sinalização do FGF-10, na ponta do tubo, conduz a uma estabilização da área. **C**, Formação da fissura. Moléculas da matriz extracelular são depositadas na fissura recém-formada, e dois novos centros de crescimento, estimulados pela sinalização de FGF-10, assinalam o início da ramificação. Asterisco indica células em divisão. BMP: proteína morfogenética óssea. FGFR: receptor do fator de crescimento de fibroblastos. Shh: *sonic hedgehog*. TGF: fator de crescimento transformante.

A atividade de diversas moléculas contribui para a morfogênese do pulmão. Mais de 50 genes estão envolvidos na morfogênese do sistema traqueal em *Drosophila*, que mostra paralelos notáveis ao sistema respiratório de mamíferos. A principal força na ramificação é do **FGF-10**, o qual, em resposta à ação do **ácido retinoico*** e do **Tbx-4** e **Tbx-5**, é produzido pela mesênquima da extremidade do broto que está crescendo no sistema

respiratório. Em camundongos *knockout* para FGF-10, o desenvolvimento dos pulmões a partir do brotamento não ocorre. O FGF-10 atua como um centro de sinalização, por estimular a proliferação celular do epitélio da extremidade do broto, fazendo o epitélio crescer para fora na direção da fonte de FGF-10 (**Fig. 15.29A**). A proliferação epitelial apical é também promovida pela expressão do fator de transcrição Nkx 2,1 nestas células.

A ramificação é iniciada com o estímulo da secreção de BMP-4 nas células epiteliais apicais; que inibe a sua proliferação. Simultaneamente, *shh*, que também é produzido pelo epitélio, estimula a proliferação das células mesenquimais da extremidade e inibe a formação de FGF-10 (**Fig. 15.29B**). Estas células mesenquimais começam a produzir **TGF- β 1**, o qual, além de inibir a produção de FGF-10, juntamente com *shh*, promove a síntese de moléculas da matriz extracelular distal às células epiteliais apicais. Estas moléculas, incluindo **fibronectina** e **colagénos tipo I, III e IV**, estabilizam a extremidade epitelial em crescimento.

Embora a proliferação de células epiteliais na extremidade seja reduzida e as células tornem-se aderidas por moléculas da matriz extracelular recém-secretadas, o FGF-10 é secretado pela mesênquima lateral na antiga extremidade, onde as concentrações de *shh* e TGF- β 1 são reduzidas para níveis menores que o nível de inibição (**Fig. 15.29C**). Esta atividade configura dois novos centros de sinalização em ambos os lados do original, e o ciclo de proliferação epitelial apical recomeça. Como os novos centros de crescimento apical amadurecem, a sinalização de FGF-10 é novamente inibida, e cada uma das duas pontas existentes começa o seu próprio ciclo de ramificação. A presença simultânea de células epiteliais associadas ao proteoglicano **sindecan** é importante para manter a estabilidade das camadas epiteliais ao longo dos dutos. Interagindo com a proteína da matriz extracelular **tenascina**, o sindecan é encontrado ao longo dos dutos já formados, mas não nas áreas em que a ramificação está ocorrendo, nas regiões de desenvolvimento das vias aéreas saculares terminais (**Fig. 15.29**).

Assim como a morfogênese da ramificação, a formação e manutenção dos dutos revestidos por epitélio envolvem um conjunto especial de componentes moleculares. Hoxb-5 é expresso durante o desenvolvimento precoce dos menores bronquíolos (p. ex., os bronquíolos terminais), mas não nos componentes pulmonares que estão envolvidos na real troca respiratória (bronquíolos respiratórios, dutos alveolares, alvéolos). A proteína **epimorfina** é importante na formação posterior dos tubos epiteliais. A epimorfina está localizada no mesênquima e parece fornecer um sinal que permite que as células epiteliais sobrejacentes estabeleçam a polaridade adequada ou arranjo celular. No pulmão embrionário, os dutos epiteliais em desenvolvimento se tornam desorganizados e não formam lúmen se a epimorfina é bloqueada por anticorpos específicos.

A formação do músculo liso no mesênquima ao longo do trato respiratório depende dos sinais de *shh* e BMP-4 provenientes dos brotos epiteliais distais. Além disso, o FGF-9, secretado pela pleura circundante, ajuda a controlar a proliferação e diferenciação dos precursores de células de músculo não estriado.

Estágios do Desenvolvimento Pulmonar

Estágio Embrionário (quarta à sétima semana)

O estágio embrionário inclui a formação inicial do divertículo respiratório até a formação de todos os principais segmentos broncopulmonares. Durante este período, os pulmões em desenvolvimento crescem e começam a preencher as **cavidades pleurais** bilaterais. Estas estruturas representam os componentes principais da cavidade torácica acima do pericárdio (**Fig. 15.30**).

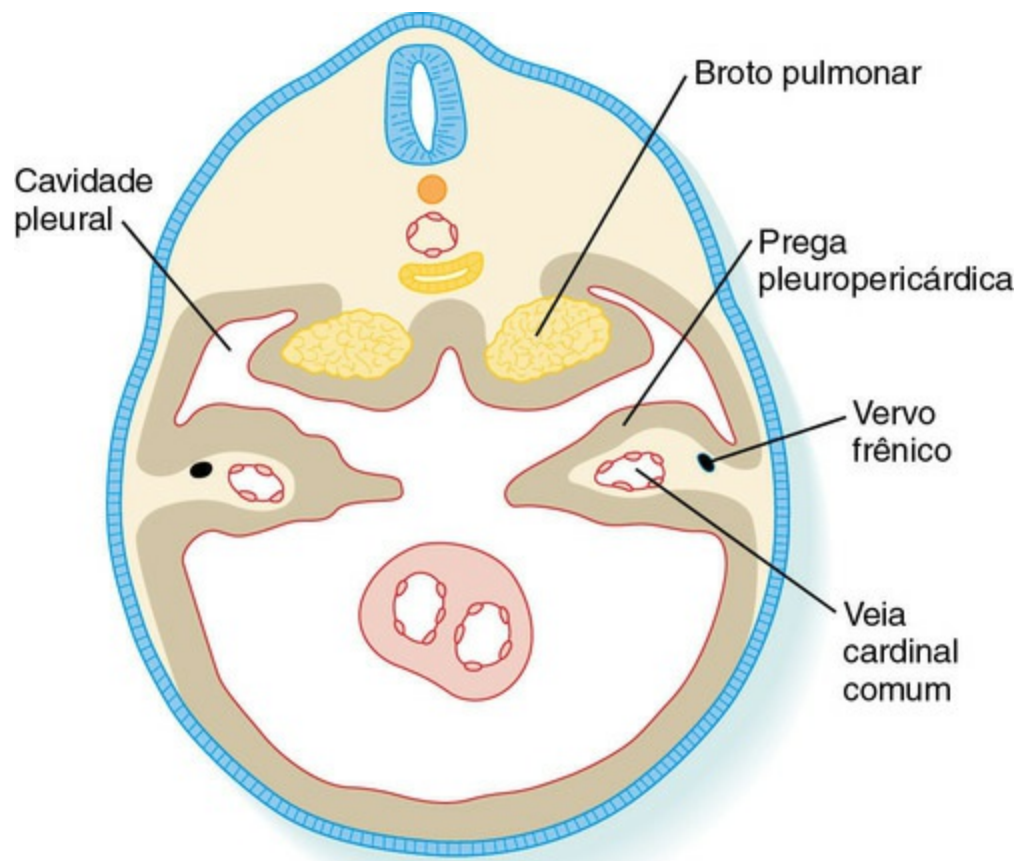


FIG. 15.30 Secção transversal através do tórax, mostrando os brotos pulmonares crescendo nas cavidades pleurais.

As pregas pleuropericárdicas separam a futura pleura a partir da cavidade pericárdica.

Estágio Pseudoglandular (oitava à 16ª semana)

O estágio pseudoglandular é o período de maior formação e crescimento dos sistemas de dutos dentro dos segmentos broncopulmonares antes de formar as suas porções terminais respiratórias. A estrutura histológica do pulmão se assemelha a uma glândula (**Fig. 15.31**), proporcionando assim a base para a designação deste estágio. Durante este período, o sistema arterial pulmonar começa a se formar. O crescimento dos vasos ocorrem paralelamente ao desenvolvimento dos dutos principais.

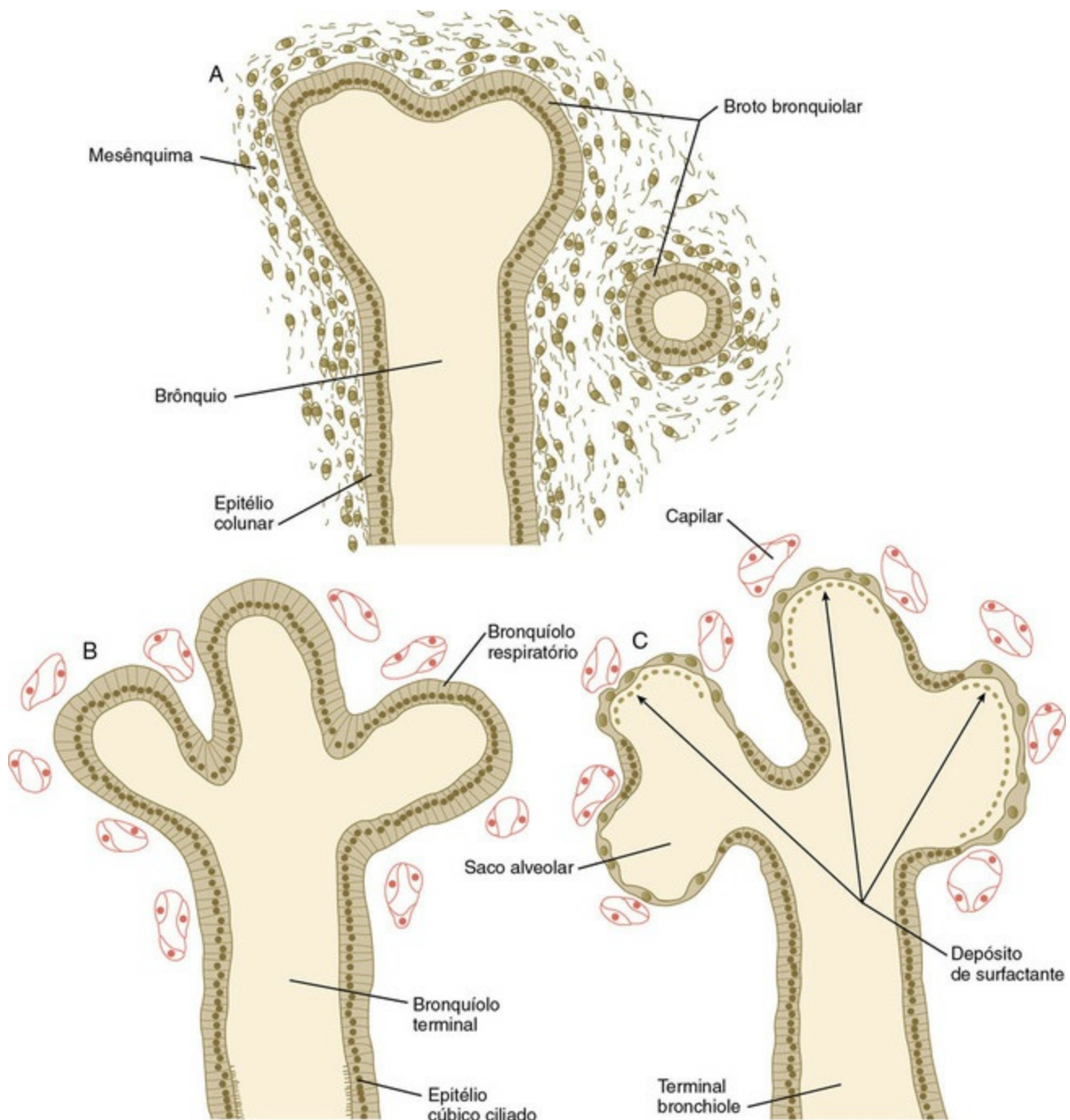


FIG. 15.31 Estágios da histogênese dos pulmões.

A, Fase pseudoglandular (até 17 semanas). **B,** Fase canalicular (17 a 26 semanas). **C,** Fase de saco terminal (26 semanas ao nascimento).

Estágio Canalicular (17^a à 26^a semana)

O estágio canalicular é caracterizado pela formação de **bronquíolos respiratórios** como resultado do brotamento dos componentes terminais do sistema bronquiolar que se formaram durante a fase pseudoglandular. Uma matriz de diversos tipos celulares diferentes se formam ao longo do desenvolvimento da árvore respiratória. Um gradiente de BMP-4 e a sinalização de Wnt, que é mais elevada nas extremidades distais dos ramos, impedem que as células distais formem fenótipos característicos dos ramos maiores da árvore brônquica. Os outros principais eventos durante este estágio é o intenso crescimento interno dos vasos sanguíneos nos pulmões em desenvolvimento e a íntima relação dos capilares com as paredes dos bronquíolos respiratórios (**Fig. 15.31**).

Ocasionalmente, um feto que nasce no final deste período pode sobreviver com cuidados intensivos, mas a imaturidade respiratória é a principal razão para a baixa viabilidade.

Estágio de Saco Terminal (26ª semana ao nascimento)

Durante o estágio de saco terminal, os sacos aéreos terminais (**alvéolos**) brotam dos bronquíolos respiratórios, formados em grande parte durante a fase canalicular. O epitélio que reveste o alvéolo se diferencia em dois tipos de células: as **células alveolares tipo I** (pneumócitos), através das quais ocorre a troca gasosa após o nascimento; e **células alveolares tipo II (epitélio secretor)**. As células alveolares do tipo II produzem **surfactante pulmonar**, material que se espalha sobre a superfície dos alvéolos para reduzir a tensão superficial e facilitar a expansão dos alvéolos durante a respiração. Pesquisa com marcadores específicos de células epiteliais mostrou que as células de tipo II formam, em primeiro lugar, o revestimento alveolar. Após a proliferação, algumas células do tipo II tornam-se achatadas, perdem sua função secretora característica, e diferenciam-se em pneumócitos tipo I. Outras células do tipo I podem diferenciar-se diretamente a partir de um *pool* de células epiteliais precursoras do revestimento alveolar inicial. Com quantidades crescentes de surfactante pulmonar sendo formado, o feto tem proporcionalmente maior chance de sobrevivência se nascer prematuramente. No feto, as vias respiratórias nos pulmões estão cheias de fluido ([Capítulo 18](#)). Durante as últimas quatro semanas de gravidez, a formação de alvéolos aumenta consideravelmente, resultando em um aumento exponencial da área de superfície respiratória do pulmão. Estas semanas são por vezes referidas como o **período alveolar do desenvolvimento pulmonar**.

Estágio Pós-Natal

Ao nascimento, o pulmão de mamíferos está longe de estar maduro. Estima-se que 90% ou mais dos cerca de 300 milhões de alvéolos encontrados no pulmão humano maduro são formados após o nascimento. O principal mecanismo para este aumento é a formação de septos de tecido conjuntivo secundário que dividem os sacos alveolares existentes. Quando eles aparecem pela primeira vez, os septos secundários são relativamente espessos. Com o tempo, eles se transformam em septos maduros mais delgados capazes de realizar totalmente a função de troca respiratória.

A [Correlação Clínica 15.4](#) apresenta malformações do Sistema Respiratório.

Correlações clínicas 15.4 Malformações do Sistema Respiratório

Fístulas Traqueoesofágicas

A família mais comum de malformações do trato respiratório está relacionada com a separação anormal do broto traqueal a partir do esôfago durante o desenvolvimento inicial do sistema respiratório. Existem muitas variedades anatômicas comuns de fístulas traqueoesofágicas ([Fig. 15.32](#)), mas praticamente todas envolvem a estenose ou atresia de um segmento da traqueia ou esôfago e uma conexão anormal entre eles. Estas

manifestam-se logo depois do nascimento pela asfixia do recém-nascido ou regurgitação de leite durante a alimentação. A expressão de certos genes é importante para a formação normal de uma partição mesenquimal entre o esôfago e a traqueia em desenvolvimento. **Nkx 2.1** e **proteína morfogenética óssea-4 (BMP-4)** são expressos no mesoderme ventral do intestino anterior, na área onde se forma a traqueia. Os mutantes destes genes são caracterizados por uma elevada incidência de fístulas traqueoesofágicas. A perda da sinalização de Wnt, que conduz com regulação negativa de Nkx2.1 e a atividade reduzida de Sox-2 no intestino anterior dorsal têm sido associadas às fístulas traqueoesofágicas.

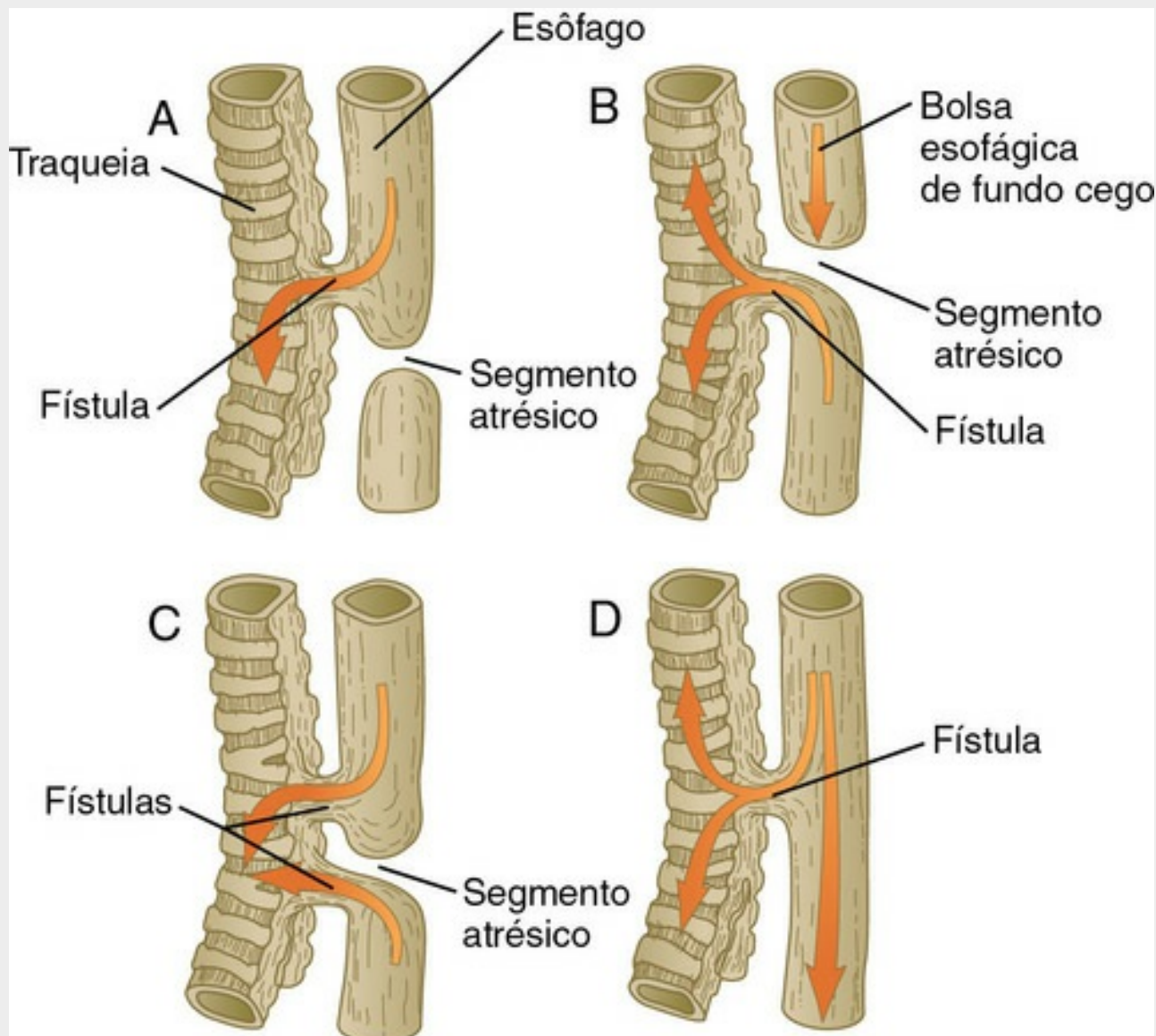


FIG. 15.32 Variedades de fístula traqueoesofágica.

A, Fístula acima do segmento de atresia de esôfago. **B**, Fístula abaixo do segmento de atresia de esôfago. **C**, Fístulas acima e abaixo do segmento de atresia esofágica. **D**, Fístula entre o esôfago e a traqueia patentes.

Agenesia Traqueal ou Pulmonar

Agenesia traqueal e agenesia pulmonar são malformações raras incompatíveis com a

vida. Agenesia traqueal aparentemente é causada por defeito na septação entre o esôfago e o divertículo respiratório. Agenesia pulmonar primária é uma consequência de uma mutação do fator de crescimento de fibroblastos-10 (FGF-10), mas é provável que a mesma malformação possa resultar de mutações de outras moléculas-chave envolvidas no início da morfogênese de ramificação dos brotos pulmonares.

Malformações Macroscópicas dos Pulmões

Devido à sua complexidade estrutural, os pulmões são sujeitos a muitas variações estruturais ou malformações (p. ex., lobação anormal). Estas anomalias são geralmente assintomáticas, mas podem ser focos de infecção respiratória crônica. O reconhecimento da possibilidade dessas variações é importante para os cirurgões pulmonares.

Síndrome da Angústia Respiratória (Doença da Membrana Hialina)

A síndrome da angústia respiratória é muitas vezes manifestada em crianças nascidas prematuramente e é caracterizada por respiração difícil. Em lactentes que morrem desta condição, os pulmões são pouco inflados, e os alvéolos são parcialmente preenchidos com um fluido proteico que forma uma membrana sobre as superfícies respiratórias (**Fig. 15.33**). Esta síndrome está relacionada com insuficiências na formação de surfactante pelas células alveolares tipo II.

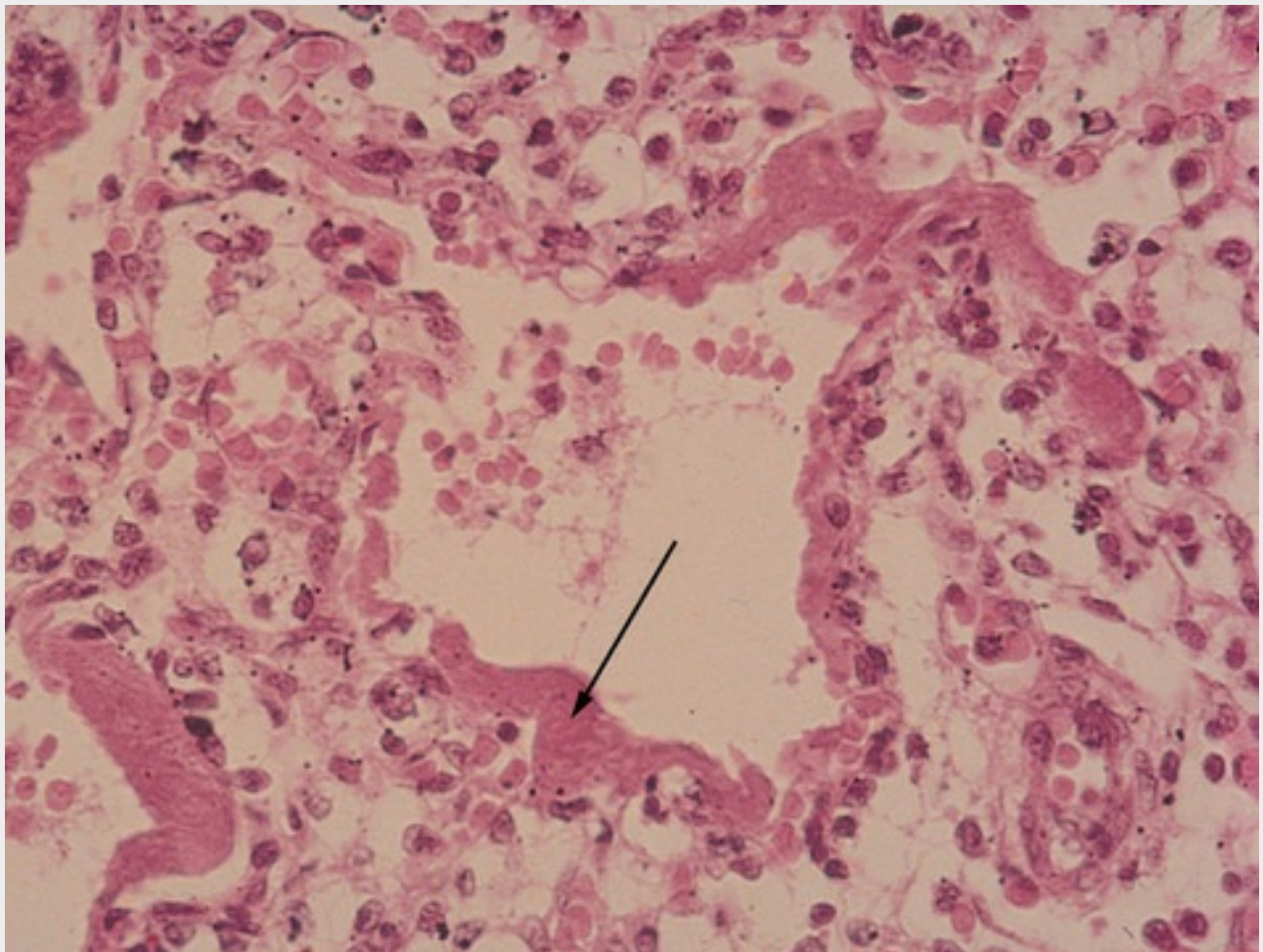


FIG. 15.33 Fotomicrografia do pulmão de um recém-nascido que morreu de doença da membrana hialina.

A seta aponta para a “membrana” que interfere com a troca gasosa. (Slide 427 do Arey-DaPeña Pediatric Pathology Photographic Collection, Human Developmental Anatomy Center, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.)

Cistos Congênitos no Pulmão

Estruturas císticas anormais podem formar-se no pulmão ou em outras partes do trato respiratório. Estes podem variar de grandes cistos individuais a numerosos pequenos cistos localizados ao longo do parênquima pulmonar. Eles podem ser associados a doença renal policística. Se os cistos são numerosos, eles podem causar desconforto respiratório.

Cavidades Corporais

Formação do Celoma Comum e Mesentério

Como o mesoderme lateral do embrião inicial divide-se e depois dobra lateralmente, o espaço entre as camadas do mesoderme somático e mesoderme esplâncnico se torna o celoma intraembrionário ([Fig. 15.34](#)). O mesmo processo de dobramento, que resulta na onclusão da parede ventral e a separação do celoma intraembrionário do celoma extraembrionário também traz as duas camadas do mesoderme esplâncnico ao redor do intestino recentemente formado como o **mesentério primário (comum)**. O mesentério primário suspende o intestino a partir da parede dorsal do corpo como o **mesentério dorsal** e fixa à parede ventral do corpo como **mesentério ventral**. Esse posicionamento efetivamente divide o celoma em componentes direitos e esquerdos. Logo, porém, a maior parte do mesentério ventral se rompe e provoca uma união das metades direita e esquerda do celoma. Na região do estômago e do fígado em desenvolvimento, o mesentério ventral persiste, formando assim o **mesogástrio ventral** e o ligamento falciforme hepático ([Fig. 15.6](#)). Mais cranialmente, o primórdio tubular do coração é igualmente suportado pelo **mesocárdio dorsal** e momentaneamente por um **mesocárdio ventral**, o qual se decompõe mais rapidamente.

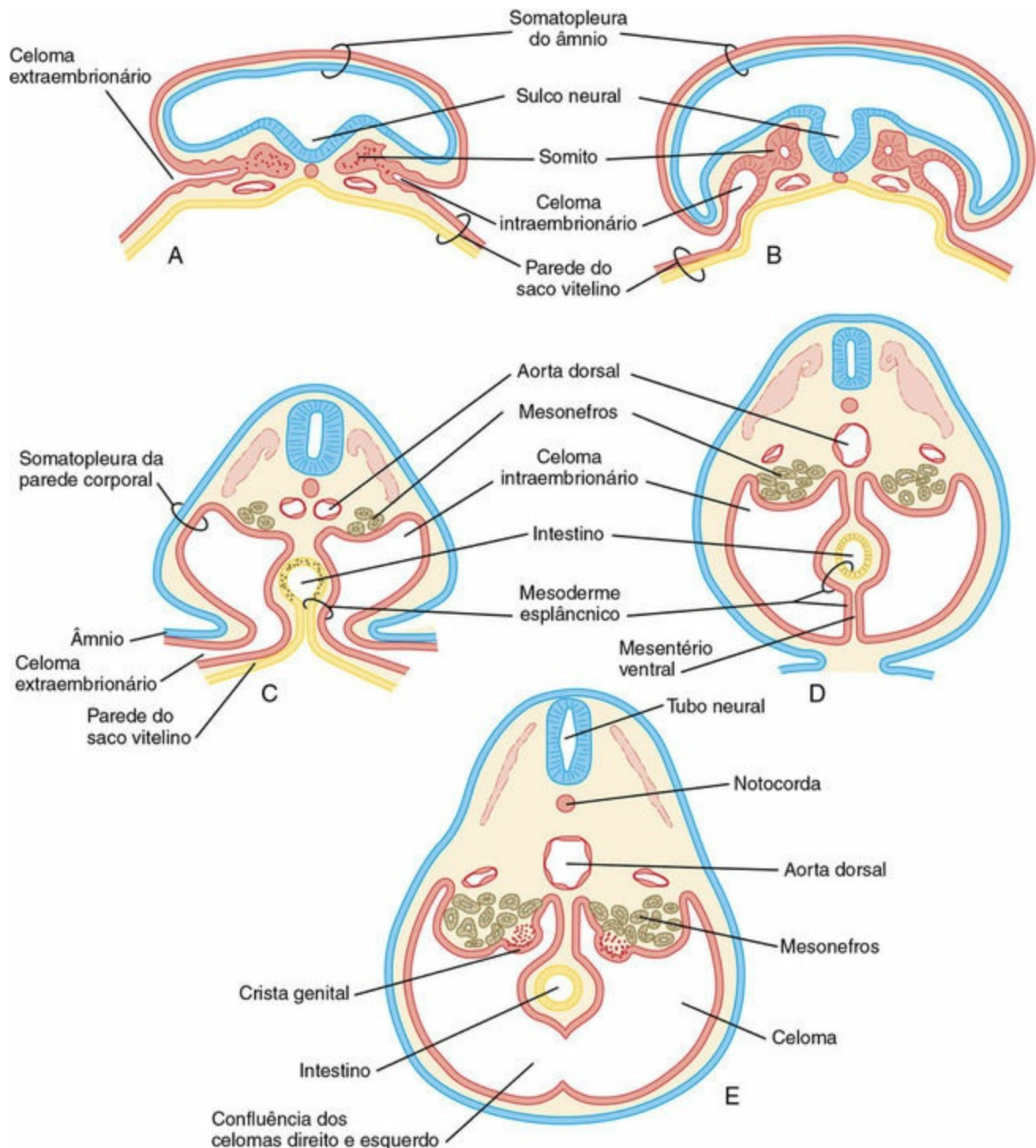


FIG. 15.34 A ao E, Estágios precoces do desenvolvimento do celoma e do mesentério. (Adaptado de Carlson B: *Patten's foundations of embryology*, ed 6, New York, 1996, McGraw-Hill.)

Formação do Septo Transverso e Canais Pleurais

Um fator importante na divisão do celoma comum em componentes torácicos e abdominais é o **septo transverso**. Este septo cresce a partir da parede ventral do corpo, como uma lâmina semicircular, que separa o coração a partir do fígado em desenvolvimento ([Fig. 15.35](#)). Durante o seu desenvolvimento inicial, uma grande porção do fígado é incorporado no septo transverso. Em última análise, o septo transverso constitui um componente significativo do diafragma ([p. 367](#)).

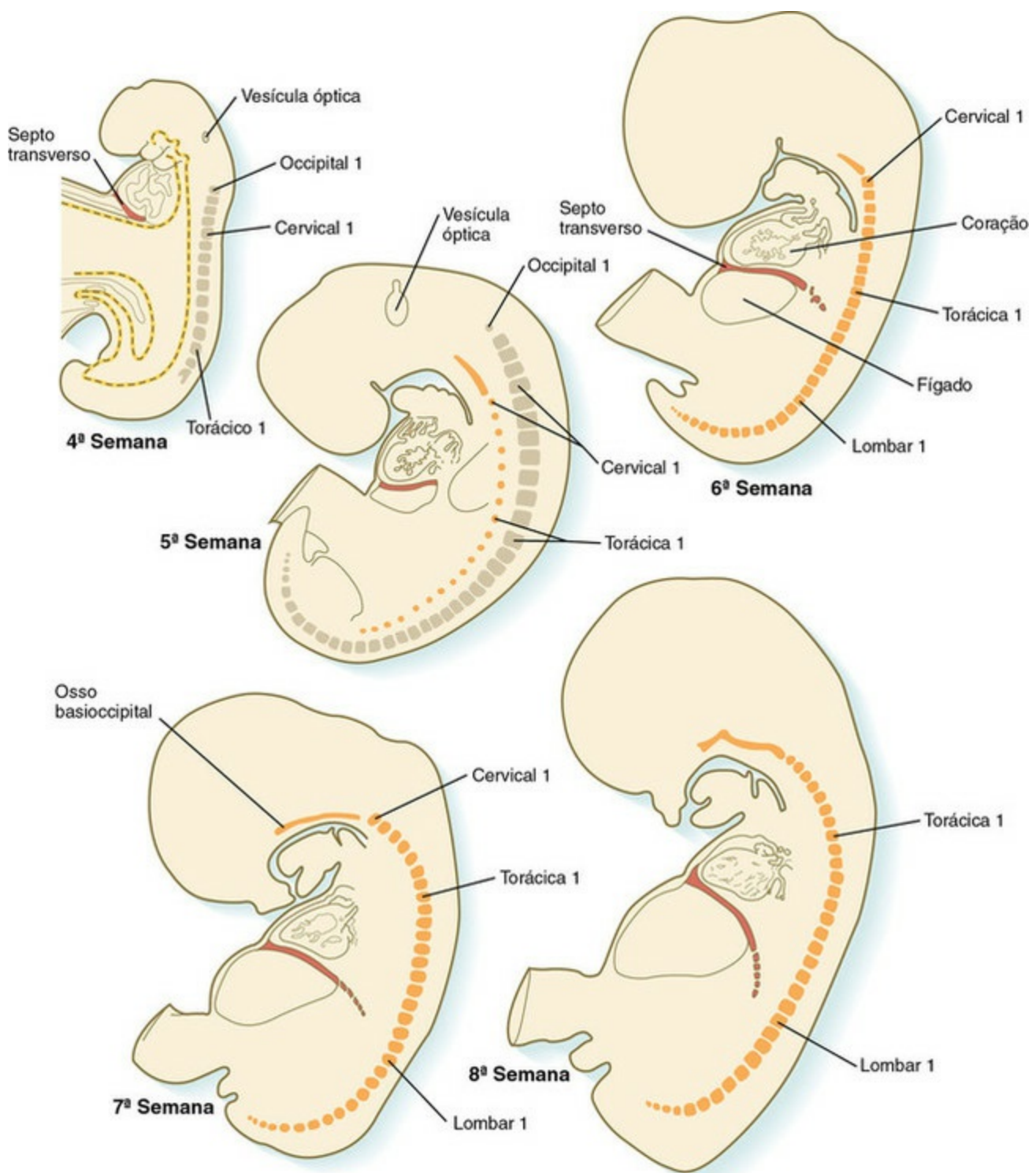


FIG. 15.35 Alterações na posição do septo transverso (*vermelho*), durante o período embrionário. As estruturas cinzas repetidas são somitos. As estruturas laranjas repetidas são elementos do esqueleto axial.

A expansão do septo transversal serve como uma divisória parcial entre o pericárdio e as porções peritoniais de celoma. No momento em que a borda de expansão do septo transversal atinge o assoalho do intestino anterior, ele quase separa o celoma em duas partes. Dois canais curtos localizados em ambos os lados do intestino anterior ligam as duas partes principais (**Fig. 15.36**). Inicialmente conhecidos como **canais pleurais (pericardioperitoneal)**, esses canais representam os espaços nos quais os pulmões em desenvolvimento crescem. Os canais pleurais aumentam bastante, assim como os pulmões aumentam em tamanho, e finalmente formam as **cavidades pleurais**.

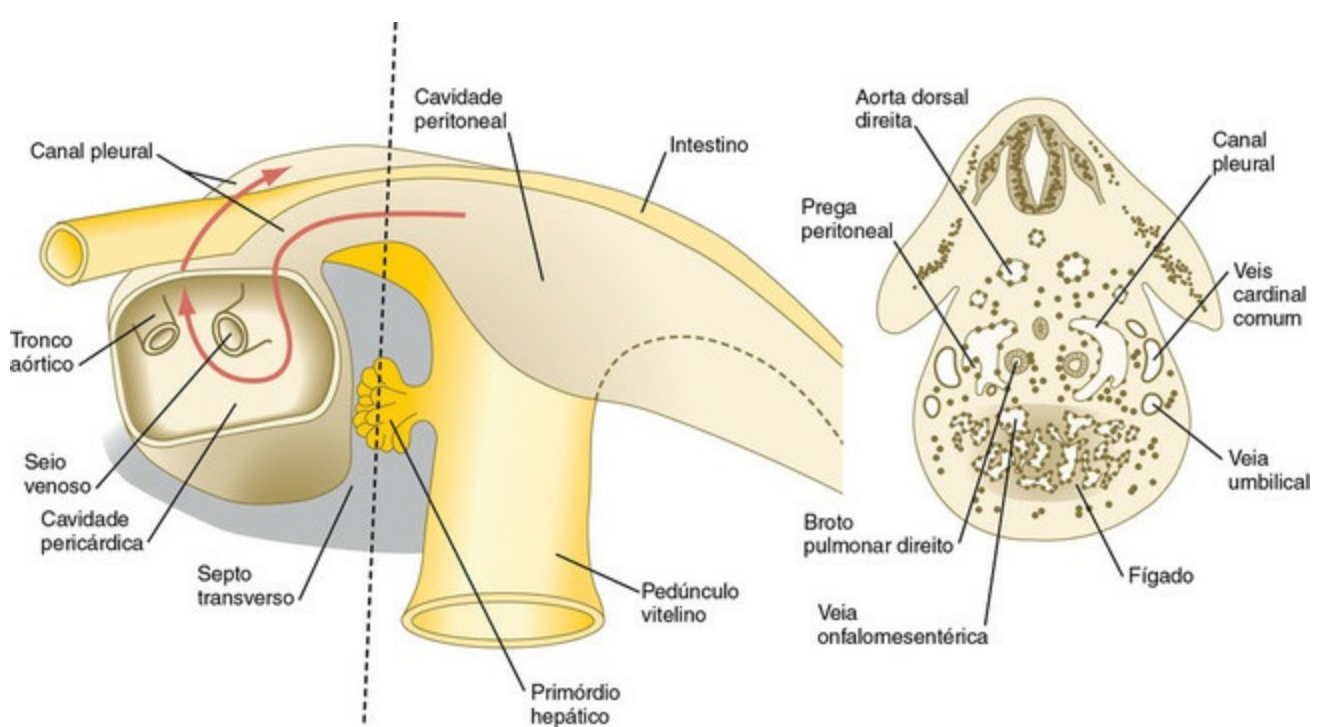


FIG. 15.36 As relações entre cavidade do pericárdio, canais pleurais e cavidade peritoneal. A seta *vermelha* passa da cavidade pleural esquerda para a cavidade pericárdica e, em seguida, para dentro do canal pleural direito. A linha tracejada do lado esquerdo representa o nível da secção transversal à direita.

Os canais pleurais são parcialmente delimitados por dois pares de pregas de tecido: a prega pleuropericárdica e a prega pleuroperitoneal. As **pregas pleuropericárdica** (Fig. 15.30) são cristas de tecido associados às veias cardinais comuns, que fazem protuberância na parede dorsolateral do celoma como um arco em direção à linha média da porção torácica do celoma e entra no seio venoso do coração (Fig. 15.37). Inicialmente, as pregas pleuropericárdica não são grandes e provocam somente um estreitamento na junção da cavidade pericárdica e canais pleurais. No entanto, com a expansão dos pulmões, as pregas formam lâminas proeminentes que se encontram na linha média e formam a camada fibrosa (parietal) do pericárdio.

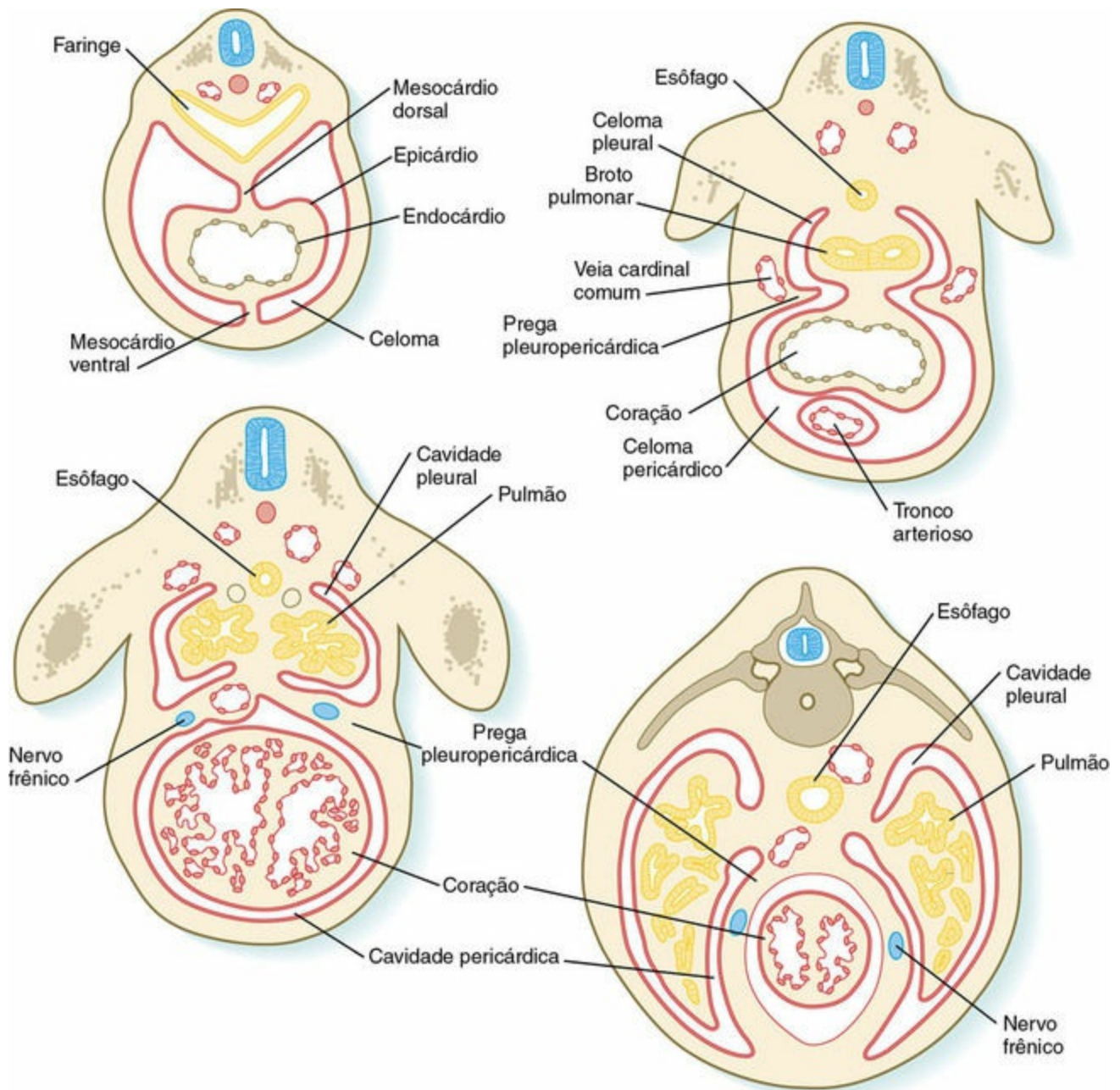


FIG. 15.37 Desenvolvimento das pregas pleuropericárdicas. (Adaptado de Carlson B: *Patten's foundations of embryology*, ed 6, New York, 1996, McGraw-Hill.)

O par de **nervos frênicos** está relacionado com as pregas pleuropericárdicas. Estes nervos surgem a partir de ramos de raízes cervical 3, 4 e 5, e inervam as fibras do músculo diafragma. Com as mudanças nas posições dos vários componentes do corpo durante o crescimento, o diafragma, finalmente, desce ao nível das menores vértebras torácicas. Quando isso acontece, ele carrega os nervos frênicos com ele. Mesmo em adultos, o caminho dos nervos frênicos através do pericárdio fibroso é uma lembrança de sua associação inicial com as pregas pleuropericárdicas.

Nas extremidades caudais dos canais pleurais, um outro par de pregas, as **pregas pleuroperitoneais**, tornam-se proeminentes, porque os pulmões em expansão empurram para o mesoderme da parede do corpo. As pregas pleuroperitoneais ocupam sucessivamente maiores porções do canal pleural até que se fundem com o septo transverso e o mesentério do esôfago, desta forma obliterando o canal pleural (**Fig. 15.38**). Células a partir das pregas pleuroperitoneais continuam para a cavidade

abdominal e contribuem para o tecido conjuntivo que liga o fígado e a glândula suprarrenal direita. Todas as ligações entre a cavidade abdominal e a cavidade torácica são eliminadas.

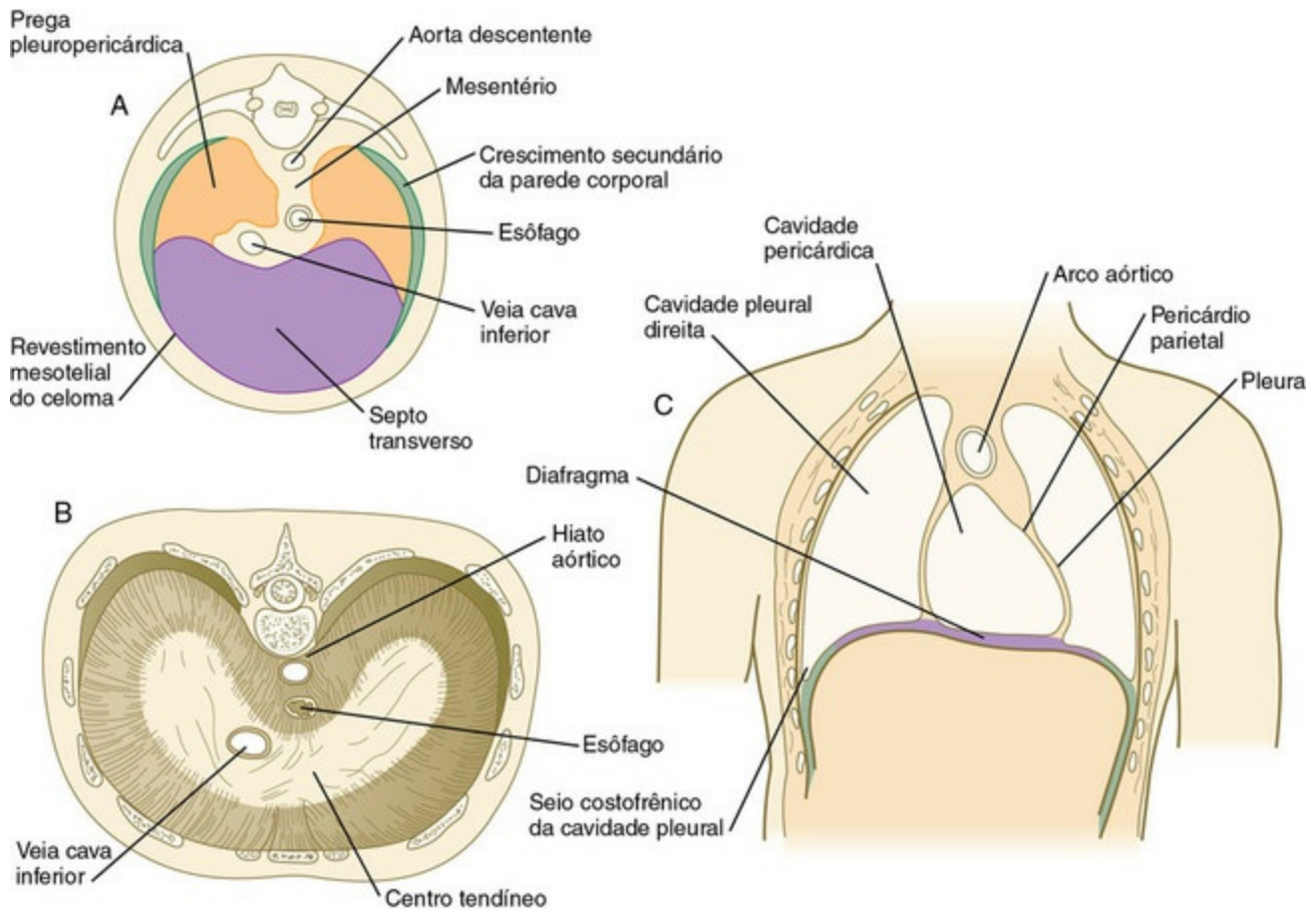


FIG. 15.38 Etapas da formação do diafragma.

A, Componentes que compõem o diafragma embrionário. **B,** Diafragma adulto em uma visão torácica. **C,** Secção frontal mostrando as relações do diafragma com as cavidades pleurais e o pericárdio.

Formação do Diafragma

O **diafragma**, que separa a cavidade torácica da cavidade abdominal em adultos, é uma estrutura proveniente de vários componentes embrionários (**Fig. 15.38**). O grande componente ventral do diafragma surge do septo transverso, que se funde com a parte ventral do mesentério esofágico. Convergentes no mesentério esofágico dos lados dorsolaterais são as pregas pleuroperitoneais. Estes componentes formam a maior parte do diafragma. Como os pulmões continuam a crescer, as extremidades caudais escavam espaço adicional na parede do corpo. O mesênquima da parede corporal separado da parede do corpo torna-se um terceiro componente do diafragma, através da formação de uma delgada borda de tecido ao longo de suas bordas dorsolaterais. De acordo com sua inervação motora pelo nervo vago (X par de nervo craniano), os precursores celulares da musculatura diafragmática migram caudalmente de seu local de origem nos somitos occipitais para a cavidade corporal.

A **Correlação Clínica 15.5** apresenta malformações das cavidades do corpo, diafragma e da parede corporal.

Correlações clínicas 15.5 Malformações das Cavidades Corporais, Diafragma e Parede Corporal

Defeitos da Parede Ventral do Corpo, Ectopia Cardíaca, Gastrosquise e Onfalocele

Os lados opostos da parede do corpo, ocasionalmente, não conseguem fundir-se quando o embrião assume a sua forma cilíndrica, no final do primeiro mês. Vários mecanismos defeituosos, como hipoplasia dos tecidos, podem ser responsáveis por esses defeitos. Um defeito quantitativamente menor no fechamento da parede torácica se manifesta como falha de fusão do esterno (**Fig. 15.39**). Se o crescimento dos dois lados da parede torácica é seriamente defeituoso, o coração pode formar-se fora da cavidade torácica, resultando assim em ectopia cardíaca (**Fig. 15.40**). Defeitos de fechamento da parede abdominal ventral podem levar a malformações graves. Em muitos casos de onfalocele (**Fig. 15.16**), hipoplasia e deficiências da musculatura da parede abdominal são evidentes. Os casos mais graves envolvem a evisceração do conteúdo abdominal através de uma fissura entre o umbigo e o esterno (**gastrosquise**) (**Fig. 15.41**). Caudalmente ao umbigo, um defeito de fechamento associado à bexiga urinária (extrofia da bexiga [**Fig. 16.20**]), é comum.

Hérnias Diafragmáticas

Fusão incompleta ou hipoplasia de um ou mais dos componentes do diafragma pode levar a uma conexão aberta entre as cavidades torácica e abdominal. Se o defeito for suficientemente grande, as várias estruturas da cavidade abdominal (geralmente uma parte do estômago ou dos intestinos) pode herniar para dentro da cavidade torácica, ou, mais raramente, estruturas torácicas podem penetrar na cavidade abdominal. Casos menos graves de hérnia podem causar sintomas digestivos. No caso de grandes defeitos, hérnia de porções de massa de intestino pode pressionar contra o coração ou pulmões e interfere com as suas funções. Alguns locais comuns de defeitos no diafragma são mostrados na **Figura 15.42**.

Estudos laboratoriais mais recentes em roedores têm apontado para uma relação entre a deficiência de vitamina A (ácido retinoico) e hérnia diafragmática. A evidência laboratorial sugere que o defeito primário pode surgir em um momento mais cedo do que o que se previa, de que a maior parte de hérnias diafragmáticas são causadas por fechamento insuficiente dos canais pleuroperitoneais. Se os resultados laboratoriais podem ser extrapolados para a condição humana, isso continua a ser visto

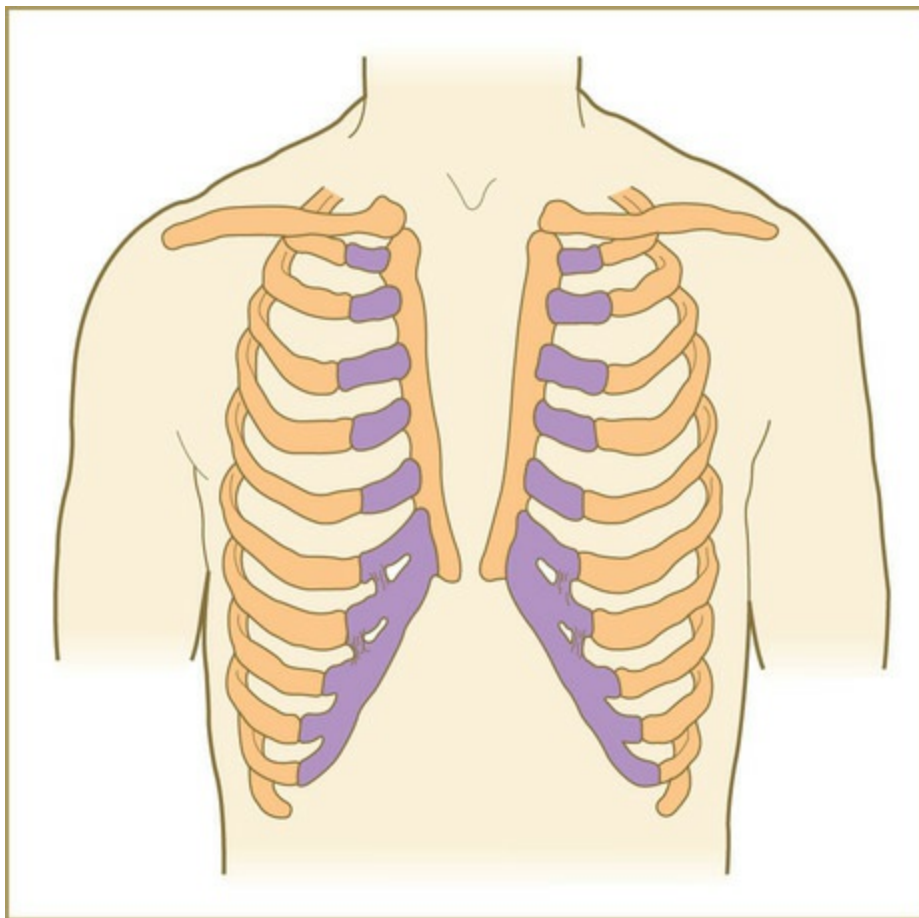


FIG. 15.39 Falha de fusão dos componentes emparelhados do esterno embrionário.

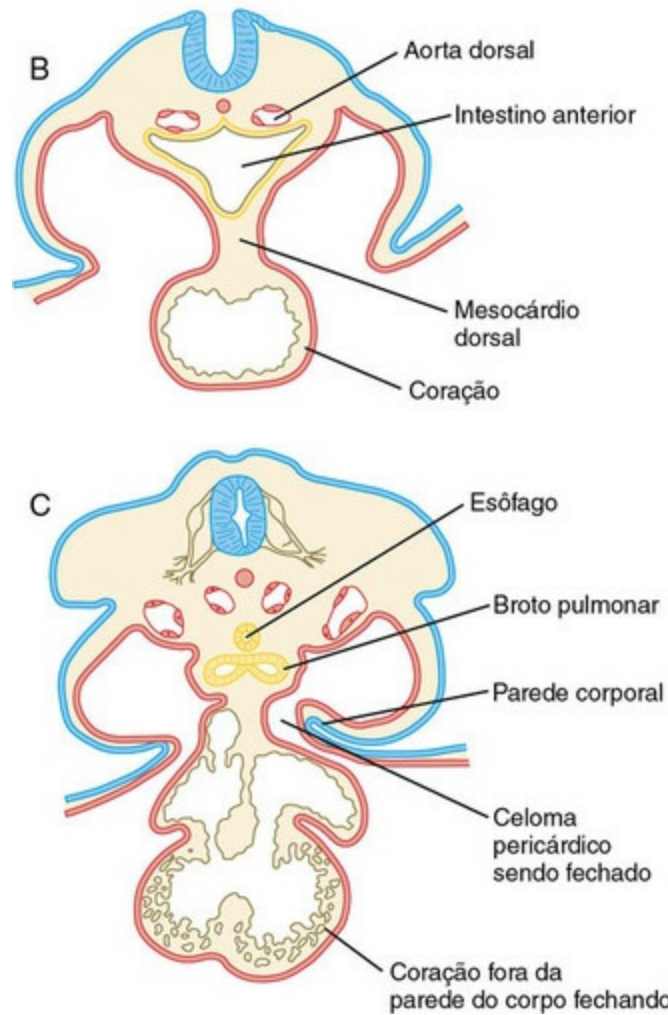
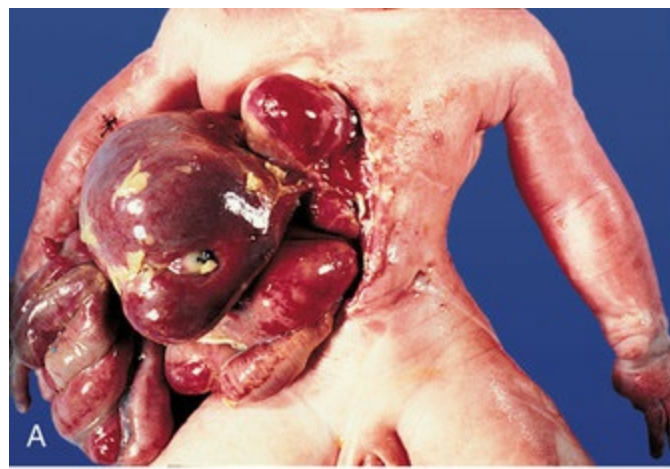


FIG. 15.40 Coração ectópico.

A, Feto com um grande defeito da parede abdominal ventral, que combina gastrosquise e coração ectópico. **B e C**, Secções transversais que ilustram a incapacidade da parede do corpo abranger o coração em desenvolvimento após dobramento lateral, resultando em ectopia cardíaca. (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)



FIG. 15.41 Fechamento defeituoso da parede abdominal ventral (A) cranial ao umbigo e (B) caudal ao umbigo. (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

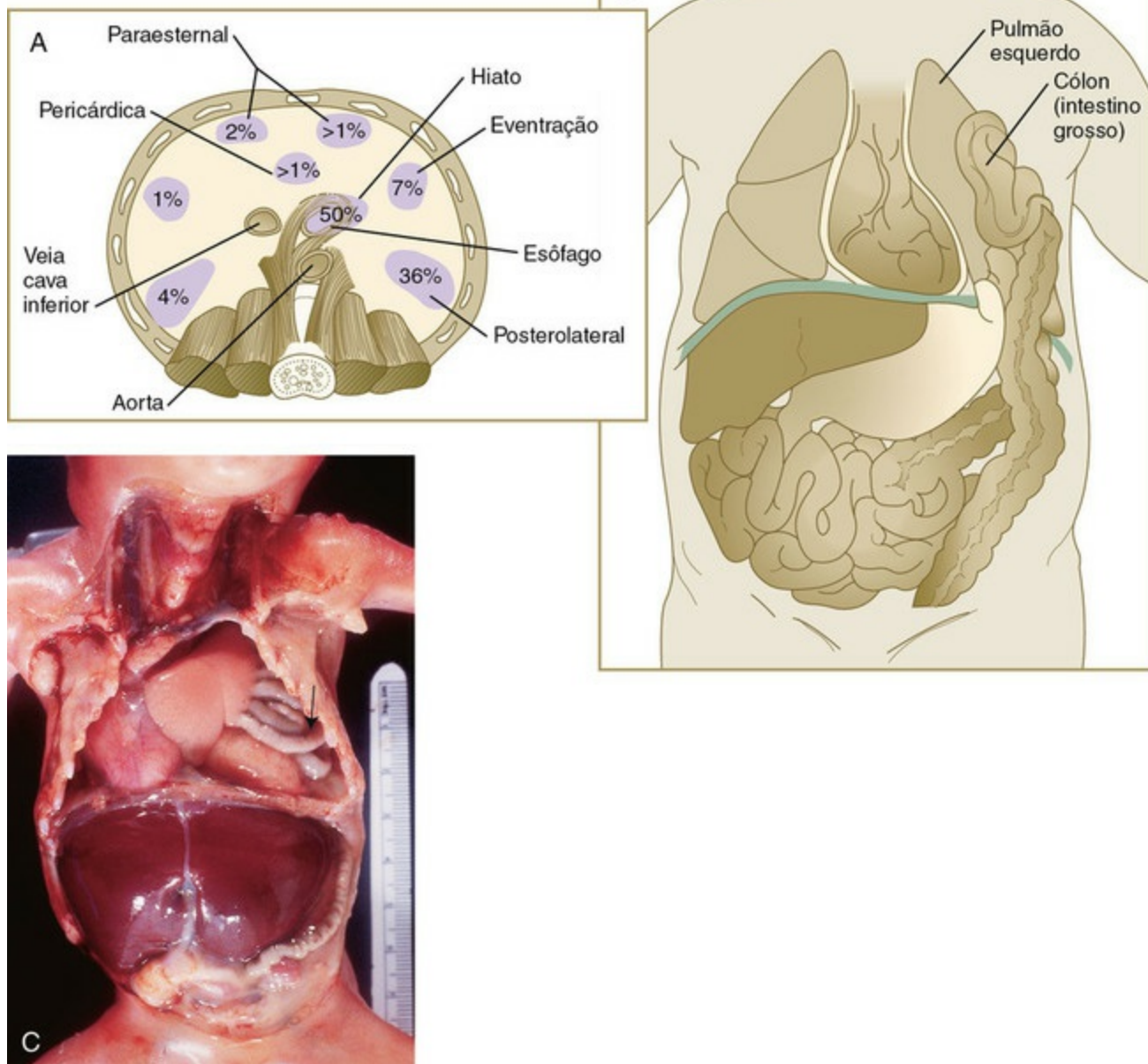


FIG. 15.42 A, Locais comuns de hérnia diafragmática. Percentagens de ocorrência são indicadas. B, Hérnia diafragmática com intestino entrando na cavidade pleural esquerda e comprimindo o pulmão esquerdo. C, Feto com hérnia diafragmática. Alças de intestino na cavidade pleural esquerda (*seta*) comprimindo o pulmão esquerdo. (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

Caso Clínico

Uma menina de 14 anos de idade tem sido incomodada por vários anos, com dores no abdome superior, moderadamente graves, que se repetem em uma base bastante regular, em intervalos aproximadamente mensais. Depois de passar por várias clínicas pediátricas e médicos sem obter alívio, ela é enviada ao psiquiatra, que também não pôde resolver seus sintomas. Finalmente, um médico astuto suspeita que os sintomas podem ser causados por uma anomalia congênita. Mais testes e, finalmente, a cirurgia provou que a suspeita estava correta.

Qual foi o diagnóstico?

Sumário

O sistema digestório surge a partir do tubo do intestino primitivo de revestimento endodérmico, que é delimitado pela membrana orofaríngea cranialmente e pela membrana cloacal caudalmente. O tubo digestório é dividido em intestino anterior, intestino médio e intestino posterior, com o intestino médio abrindo-se para o saco vitelino. A especificação das diversas regiões do trato intestinal depende de um padrão criado por combinações bem regulados de genes *Hox*. O desenvolvimento de praticamente todas as partes do intestino depende de interações epiteliais-mesenchimal. Em resposta a estas interações, o primórdio do sistema respiratório, o fígado, o pâncreas e outras glândulas digestórias brotam para fora do tubo intestinal inicial.

O esôfago se configura como uma estrutura tubular simples entre a faringe e o estômago. Na primeira etapa, o epitélio oclui o lúmen do esôfago; lúmen recanaliza posteriormente. O estômago em desenvolvimento é suspenso a partir do mesogástrico dorsal e do mesogástrico ventral. Através de dois tipos de rotação, o estômago alcança a sua posição definitiva. Malformações comuns do estômago incluem: estenose pilórica, que interfere com o esvaziamento gástrico; e mucosa gástrica ectópica, que pode produzir úlceras em locais inesperados.

À medida que crescem, os intestinos formam uma alça semelhante a grampo de cabelo que hernia no pedúnculo corporal. O crescimento do intestino delgado causa a formação de alças intestinais menores que se acumulam no pedúnculo corporal. Como os intestinos retraem para dentro da cavidade do corpo, eles giram em torno da artéria mesentérica superior. Esta rotação resulta no posicionamento característico do cólon em torno do intestino delgado na cavidade abdominal. Durante estas alterações de posição, partes do mesentério dorsal fusionam com o revestimento peritoneal da parede dorsal do corpo. Na parte posterior do intestino o septo uroretal divide a cloaca em reto e em seio urogenital.

Durante a sua diferenciação, o revestimento do trato intestinal passa por fases de (1) proliferação epitelial, (2) diferenciação celular e (3) maturação bioquímica e funcional. Semelhante ao esôfago, o intestino delgado passa por um período de oclusão do lúmen pelo epitélio. Em etapas mais tardias, criptas intestinais localizadas na base das vilosidades contêm células-tronco epiteliais, que abastecem a totalidade da superfície do epitélio intestinal com diversas células epiteliais.

O trato intestinal é sujeito a uma variedade de malformações, incluindo estenose local, atresia, duplicações, divertículos e rotações anormais. A reabsorção incompleta do duto vitelino pode dar origem ao divertículo de Meckel, ligamentos do duto vitelínico, cistos ou fístulas. A onfalocele é a incapacidade dos intestinos para voltar à cavidade do corpo pelo pedúnculo corporal. O megacólon aganglionar é causado pela falta de neurônios parassimpáticos na parte distal do cólon. A falha da ruptura da membrana anal (ânus imperfurado) pode ser associado a fístulas conectando o trato digestório a várias regiões do sistema urogenital.

As glândulas digestivas surgem como divertículos epiteliais do intestino. A sua formação e seu crescimento baseiam-se em interações indutivas com o mesênquima envolvente. O primórdio do fígado surge no septo transversal, mas à medida que expande, ele fica saliente para o mesentério ventral. Conforme o fígado se desenvolve, ele adquire a capacidade de sintetizar e secretar albumina e a armazenar glicogênio, entre outras funções bioquímicas. O pâncreas cresce como brotos pancreáticos dorsal e ventral, os quais, finalmente, unem-se para formar um único pâncreas. No pâncreas, o epitélio forma os componentes exócrinos, que secretam enzimas digestivas e componentes endócrinos (ilhotas de Langerhans), que secretam insulina e glucagon. O sistema respiratório surge como uma consequência de um brotamento ventral a partir do intestino caudalmente à faringe. Através de interações epiteliomesenquimais, a extremidade do divertículo respiratório sofre até 23 conjuntos de ramificações dicotômicas. Outras interações com o mesênquima envolvente estabilizam as partes tubulares do trato respiratório, inibindo sua ramificação. O desenvolvimento pulmonar passa por vários estágios: (1) o estágio embrionário, (2) estágio pseudoglandular, (3) estágio canalicular, (4) estágio de saco terminal e (5) estágio pós-natal.

Malformações importantes do trato respiratório incluem fístula traqueoesofágica, que resultam em conexões anormais entre a traqueia e o esôfago. A atresia de componentes do sistema respiratório é rara, mas variações anatômicas na morfologia dos pulmões são comuns. A síndrome do desconforto respiratório, comum em recém-nascidos prematuros, está relacionada à deficiência na formação de surfactante pulmonar pelas células alveolares do tipo II.

Na sua condição mais básica, o celoma intraembrionário é separado em componentes direito e esquerdo pelos mesentérios dorsal e ventral, que prendem o intestino. Exceto para a região do estômago e do fígado, o mesentério ventral desaparece. Na região do coração, o mesocárdio dorsal persiste e o mesocárdio ventral desaparece.

O septo transversal divide o celoma em regiões torácica e abdominal, que são conectadas por canais pleurais. Os pulmões em desenvolvimento crescem nos canais pleurais, que são parcialmente delimitados por pares de pregas pleuropericárdicas e pleuroperitoneais. O diafragma definitivo é formado a partir do (1) septo transversal, (2) das pregas pleuroperitoneais e (3) crescimento do mesênquima da parede do corpo. Deficiências quantitativas de tecidos da parede ventral do corpo podem resultar em anormalidades que vão desde uma falha de fusão esternal até ectopia cardíaca no tórax, e onfalocele a gastrosquise, ou extrofia da bexiga, ou de ambos no abdome. Os defeitos do diafragma são as hérnias do diafragma e podem resultar na formação de hérnia intestinal para dentro da cavidade torácica.

Questões de Revisão

1. Que condição é mais proximanente associada a uma perturbação da crista neural?

- A Atresia anal
- B Divertículo de Meckel
- C Onfalocele
- D Vólvulo
- E Megacólon aganglionar

2. O divertículo de Meckel situa-se geralmente no:

- A Íleo
- B Cólon ascendente
- C Jejuno
- D Cólon transverso
- E Duodeno

3. O primórdio de qual estrutura está localizada no septo transversos?

- A Pâncreas dorsal
- B Pulmão
- C Fígado
- D Timo
- E Baço

4. O pedúnculo vitelino é mais associado a qual artéria?

- A Celíaca
- B Umbilical
- C Mesentérica superior
- D Aorta
- E Mesentérica inferior

5. O broto pancreático dorsal é inicialmente induzido a partir do endoderme do intestino pelo(a):

- A Fígado
- B Notocorda

C Broto pulmonar

D Saco vitelino

E Nenhuma das opções acima

6. O mesoderme esplâncnico actua como um indutor de todos os seguintes tecidos ou órgãos, com exceção de:

A Dentes

B Traqueia

C Fígado

D Pulmões

E Pâncreas

7. Durante a primeira mamada, um recém-nascido começa a engasgar. Qual anomalia congênita deve ser incluída no diagnóstico diferencial?

8. Um recém-nascido teve a primeira mamada de leite sem incidentes, mas uma hora depois estava chorando de dor e vomitou o leite com uma força considerável. O exame revelou uma massa dura perto da linha média da região superior do abdome. Qual foi o diagnóstico?

9. Foi observado que um bebê expulsou uma pequena quantidade de muco e fluido a partir do cordão umbilical durante o choro ou esforço. Isso deve fazer o médico pensar em que anomalia congênita no diagnóstico diferencial?

10. Um recém-nascido recebeu um exame físico superficial e foi levado para casa pela mãe um dia após o parto. Vários dias mais tarde, a mãe levou a criança para a clínica. A criança estava com um óbvio grave desconforto, com abdome inchado. O exame físico revelou que uma importante anomalia congênita tinha sido negligenciada no exame inicial. Que anomalia foi essa?

Referências

- Asayesh, A., et al. Spleen versus pancreas: strict control of organ interrelationship revealed by analysis of *Bapx1*^{-/-} mice. *Genes Dev.* 2006; 20:2208–2213.
- Bort, R., et al. Hex homeobox gene controls the transition of the endoderm to a pseudostratified, cell emergent epithelium for liver bud development. *Dev Biol.* 2006; 290:44–56.
- Brewer, S., Williams, T. Finally, a sense of closure? Animal models of human ventral body wall defects. *Bioessays.* 2004; 26:1307–1321.
- Cardoso, W. V., Lü, J. Regulation of early lung morphogenesis: questions, facts and controversies. *Development.* 2006; 133:1611–1624.
- Chia, L. A., Kuo, C. J. The intestinal stem cell. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2010; 96:157–173.
- Dessimoz, J., et al. FGF signaling is necessary for establishing gut tube domains along the anterior-posterior axis in vivo. *Mech Dev.* 2006; 123:42–55.
- Felix, J. F., et al. Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula: an overview of the current concepts. *Birth Def Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85:747–754.
- Fukuda, K., Yasugi, S. The molecular mechanisms of stomach development in vertebrates. *Dev Growth Differ.* 2005; 47:375–382.
- Gallot, D., et al. Congenital diaphragmatic hernia: a retinoid-signaling pathway disruption during lung development? *Birth Def Res A Clin Mol Teratol.* 2005; 73:523–531.
- Gittes, G. K. Developmental biology of the pancreas: a comprehensive review. *Dev Biol.* 2009; 326:4–35.
- Gray, S. W., Skandalakis, J. E. *Embryology for surgeons*. Philadelphia: Saunders; 1972.
- Grigorieff, A., Clevers, H. Wnt signaling in the intestinal epithelium: from endoderm to cancer. *Genes Dev.* 2005; 19:877–890.
- Groenman, F., Unger, S., Post, M. The molecular basis for abnormal human lung development. *Biol Neonate.* 2005; 87:164–177.
- Hayashi, S., et al. Pleuroperitoneal canal closure and the fetal adrenal gland. *Anat Rec.* 2011; 294:633–644.
- Heath, J. K. Transcriptional networks and signaling pathways that govern vertebrate intestinal development. *Curr Top Dev Biol.* 2010; 90:159–192.
- Jacquemin, P., et al. An endothelial-mesenchymal relay pathway regulates early phases of pancreas development. *Dev Biol.* 2006; 290:189–199.
- Jensen, J. Gene regulatory factors in pancreatic development. *Dev Dyn.* 2004; 229:176–200.
- Kawazoe, Y., et al. Region-specific gastrointestinal *Hox* code during murine embryonal gut development. *Dev Growth Differ.* 2002; 44:77–84.

- Khurana, S., Mills, J. C. The gastric mucosa: development and differentiation. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2010; 96:93–115.
- Lau, J., Kawahira, H., Hebrok, M. Hedgehog signaling in pancreas development and disease. *Cell Mol Life Sci.* 2006; 63:642–652.
- Lemaigre, F. P. Molecular mechanisms of biliary development. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2010; 97:103–126.
- Li, Y., et al. Aberrant Bmp signaling and notochord delamination in the pathogenesis of esophageal atresia. *Dev Dyn.* 2007; 236:746–754.
- MacDonald, R. J., Swift, G. H., Real, F. X. Transcriptional control of acinar development and homeostasis. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2010; 97:1–40.
- Maeda, Y., Davé, V., Whitsett, J. A. Transcriptional control of lung morphogenesis. *Physiol Rev.* 2007; 87:219–244.
- Marshman, E., Booth, C., Potten, C. S. The intestinal epithelial stem cell. *Bioessays.* 2002; 24:91–98.
- McLin, V. A., Henning, S. J., Jamrich, M. The role of the visceral mesoderm in the development of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology.* 2009; 136:2074–2091.
- Moniot, B., et al. SOX9 specifies the pyloric sphincter epithelium through mesenchymal-epithelial signals. *Development.* 2004; 131:3795–3804.
- Morrissey, E. E., Hogan, B. L.M. Preparing for the first breath: genetic and cellular mechanisms in lung development. *Dev Cell.* 2010; 18:8–23.
- Murtaugh, L. C. Pancreas and beta-cell development: from the actual to the possible. *Development.* 2007; 134:427–438.
- Nagaoka, M., Duncan, S. A. Transcriptional control of hepatocyte differentiation. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2010; 97:79–101.
- Nievelstein, R. A.J., et al. Normal and abnormal embryonic development of the anorectum in human embryos. *Teratology.* 1998; 57:70–78.
- O’Rahilly, R. The timing and sequence of events in the development of the human digestive system and associated structures during the embryonic period proper. *Anat Embryol.* 1978; 153:123–136.
- O’Rahilly, R., Boyden, E. A. The timing and sequence of events in the development of the human respiratory system during the embryonic period proper. *Z Anat Entwicklungsgesch.* 1973; 141:237–250.
- O’Rahilly, R., Tucker, J. A. The early development of the larynx in staged human embryos. *Ann Otolaryngol Rhinol Laryngol.* 1973; 82(Suppl 7):1–27.
- Park, W. Y., et al. FGF-10 is a chemotactic factor for distal epithelial buds during lung development. *Dev Biol.* 1998; 201:125–134.
- Que, J., et al. Morphogenesis of the trachea and esophagus: current players and new roles for noggin and BMPs. *Differentiation.* 2006; 74:422–437.
- Rishniw, M., et al. Skeletal myogenesis in the mouse esophagus does not occur through transdifferentiation. *Genesis.* 2003; 36:81–82.

- Sala, F. G., et al. Fibroblast growth factor 10 is required for survival and proliferation but not differentiation of intestinal epithelial progenitor cells during murine colon development. *Dev Biol.* 2006; 299:373–385.
- Savin, T., et al. On the growth and form of the gut. *Nature.* 2011; 476:57–62.
- Schäfer, K.-H., van Ginneken, C., Copray, S. Plasticity and neural stem cells in the enteric nervous system. *Anat Rec.* 2009; 292:1940–1952.
- Si-Tayeb, K., Lemaigre, F. P., Duncan, S. A. Organogenesis and development of the liver. *Dev Cell.* 2010; 18:175–189.
- Spence, J. R., Lauf, R., Shroyer, N. F. Vertebrate intestinal endoderm development. *Dev Dyn.* 2011; 240:501–520.
- Stephens, F. D. Embryology of the cloaca and embryogenesis of anorectal malformations. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1988; 24:177–209.
- Udager, A., Prakash, A., Gumucio, D. L. Dividing the tubular gut: generation of organ boundaries at the pylorus. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2010; 96:35–62.
- Vachon, P. H., et al. Early establishment of epithelial apoptosis in the developing human small intestine. *Int J Dev Biol.* 2000; 44:891–898.
- van der Putte, S. C.J. The development of the human anorectum. *Anat Rec.* 2009; 292:951–954.
- Van Veenendaal, M. B., Liem, K. D., Marres, H. A.M. Congenital absence of the trachea. *Eur J Pediatr.* 2000; 159:8–13.
- Varga, I., et al. Congenital anomalies of the spleen from an embryological point of view. *Med Sci Monit.* 2009; 15:RA269–276.
- Wang, Z., et al. Retinoic acid regulates morphogenesis and patterning of posterior foregut derivatives. *Dev Biol.* 2006; 297:433–445.
- Warburton, D., et al. Lung organogenesis. *Curr Top Dev Biol.* 2010; 90:73–158.
- Warburton, D., et al. Molecular mechanisms of early lung specification and branching morphogenesis. *Pediatr Res.* 2005; 57:26R–37R.
- Wartiovaara, K., Salo, M., Sariola, H. Hirschsprung's disease genes and the development of the enteric nervous system. *Ann Med.* 1998; 30:66–74.
- Zákány, J., Duboule, D. *Hox* genes and the making of sphincters. *Nature.* 1999; 401:761–762.
- Zaret, K. S., Grompe, M. Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. *Science.* 2008; 322:1490–1494.
- Zhang, X., et al. Reciprocal epithelial-mesenchymal FGF signaling is required for cecal development. *Development.* 2005; 133:173–180.
- Zorn, A. M., Wells, J. M. Vertebrate endoderm development and organ formation. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2009; 25:221–251.

*Mais recentemente, tem-se demonstrado que o ácido retinoico estimula a regeneração de alvéolos em adultos com

pulmões lesados.

Sistema Urogenital

O sistema urogenital surge a partir do mesoderme intermediário do embrião nos estágios iniciais ([Fig. 6.7](#)). Vários pontos importantes constituem a base do desenvolvimento das estruturas urinárias e genitais a partir deste precursor comum. O primeiro é a interconectividade do desenvolvimento urinário e genital, em que os componentes iniciais de um sistema são assumidos por outro durante seu desenvolvimento posterior. O segundo é a recapitulação durante a ontogenia humana dos tipos de rins (o equivalente das isoformas do órgão) que são formas terminais do rim nos vertebrados inferiores. O terceiro requisito compreende a dependência e a manutenção de várias estruturas no sistema urogenital na interação epitélio-mesenquimal. Finalmente, a diferenciação sexual de várias estruturas passa de um estágio indiferenciado, em que as diferenças masculinas e femininas ainda não são evidentes, para uma via de diferenciação masculina e feminina, dependendo da presença de fatores promotores e inibidores específicos agindo sobre a estrutura. Embora o sexo fenotípico esteja geneticamente determinado, o sexo genético pode ser substituído por fatores ambientais, levando, então, a uma discordância entre os dois. As [correlações clínicas 16.1](#) e [16.2](#), posteriormente neste capítulo, discutem anormalidades dos sistemas urinário e genital, respectivamente.

Sistema Urinário

O sistema urinário começa a tomar forma antes que qualquer desenvolvimento gonadal seja evidente. A embriogênese do rim começa com a formação de um par alongado de órgão excretores semelhante em estrutura e função aos rins dos vertebrados inferiores. Estas formas primitivas do rim são posteriormente substituídas pelos rins metanéfricos definitivos, porém, como eles regridem, certos componentes são conservados para serem reutilizados por outros componentes do sistema urogenital.

Formas Iniciais do Rim

A representação comum do desenvolvimento renal dos mamíferos inclui três fases sucessivas começando com o aparecimento do **pronefro**, o homólogo do desenvolvimento do tipo de rim encontrado apenas nos vertebrados inferiores. Nos embriões humanos, a primeira evidência de um sistema urinário consiste no aparecimento de alguns conjuntos de cordões epiteliais arranjados de forma segmentada que se diferenciam a partir do mesoderme intermediário anterior em torno de 22 dias de gestação. Estas estruturas são mais apropriadamente chamadas de **nefrótomos**. Os nefrótomos se conectam lateralmente com um par de **duto néfricos (pronéfricos) primários**, que crescem em direção à cloaca (**Fig. 16.1**). Os estágios iniciais do desenvolvimento do sistema urinário dependem da ação do ácido retinoico, que regula os limites da expressão dos genes **Hox 4-11**, que determinam os limites craniocaudal do sistema urinário primitivo. A resposta molecular do mesoderme intermediário é a expressão dos fatores de transcrição **Pax-2** e **Pax-8**, que então induzem o **Lim-1** (Lhx-1) no mesoderme intermediário. O Lim-1 é necessário para agregação das células mesenquimais do mesoderme intermediário em duto néfrico primário.

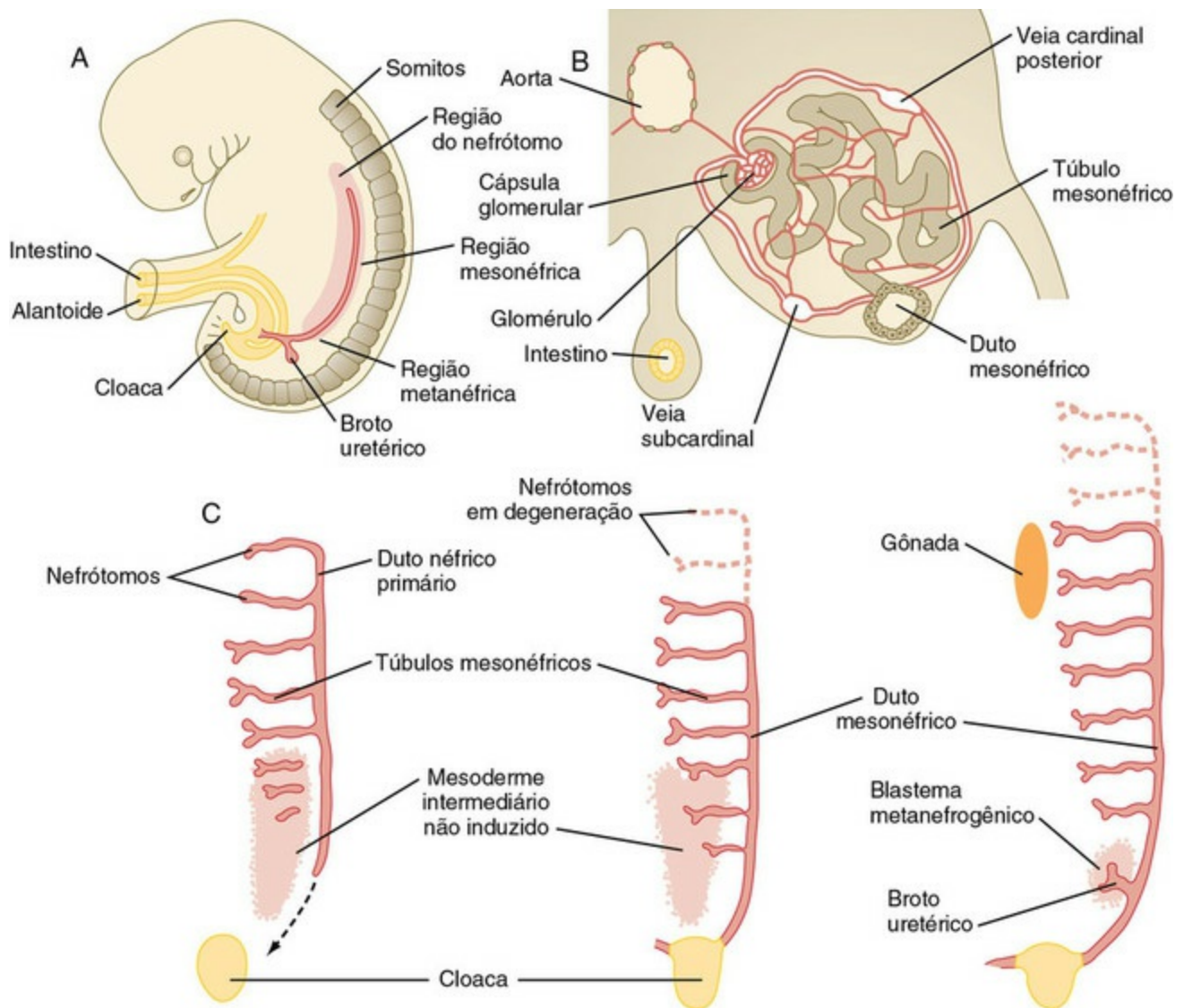


FIG. 16.1 Estágios iniciais do estabelecimento do sistema urinário.

- A,** Subdivisão do mesoderme intermediário nas áreas que formarão os nefrôtomos, o mesonefro e o metanefro. **B,** Seção transversal do mesonefro, mostrando um túbulo mesonéfrico bem desenvolvido e sua vasculatura associada. **C,** Progressão caudal da formação do mesonefro e degeneração dos segmentos mais craniais do rim primitivo.

Como os dutos néfricos primários se estendem caudalmente, eles estimulam o mesoderme intermediário a formar os conjuntos de túbulos segmentares adicionais. A conversão das células mesenquimais do mesoderme intermediário em túbulos epiteliais depende da expressão do Pax-2 e, na ausência desta molécula, o desenvolvimento adicional dos túbulos renais não ocorre. Estes túbulos são estruturalmente equivalentes aos **túbulos mesonéfricos** dos peixes e anfíbios. Uma unidade mesonéfrica típica consiste em um **glomérulo** vascular, que está parcialmente envolvido por uma cápsula glomerular epitelial. A cápsula glomerular é contínua com um túbulo contorcido mesonéfrico, que está envolvido por uma rede de capilares (Fig. 16.1B). Cada túbulo mesonéfrico desemboca separadamente em continuação com o duto néfrico primário, que se torna conhecido como **duto (wolffiano) mesonéfrico**.

A formação dos pares de túbulos mesonéfricos ocorre ao longo de um gradiente craniocaudal. Os primeiros quatro a seis pares de túbulos mesonéfricos (e os túbulos pronéfricos) surgem como evaginações dos dutos néfricos primários. Mais caudalmente, os túbulos mesonéfricos, em um total de 36 a 40, se formam separadamente no

mesoderme intermediário, levemente atrás da extensão caudal dos dutos mesonéfricos. No final da quarta semana de gestação, os dutos mesonéfricos coalescem com a cloaca e apresentam um lúmen contínuo por toda a extensão. Existem diferenças nos controles de desenvolvimento entre os quatro a seis pares de túbulos mesonéfricos mais craniais e os túbulos caudais remanescentes. Os nocautes para o gene *WT-1* (supressor de tumor de Wilms) resultam na ausência dos túbulos mesonéfricos posteriores, ao passo que os túbulos craniais que brotaram do ducto pronéfrico se formam normalmente. Como ocorre na formação do metanefro (a seguir), o *WT-1* regula a transformação do mesênquima em epitélio durante a formação inicial dos túbulos (mesonéfricos) renais. Muito próximo do seu local de ligação com a cloaca, o ducto mesonéfrico desenvolve uma evaginação epitelial chamada de **broto uretérico** (Fig. 16.1A).

No início da quinta semana de gestação, o broto uretérico começa a crescer na região mais posterior do mesoderme intermediário. Em seguida, se define uma série de interações indutoras contínuas, levando à formação do rim definitivo, o **metanefro**.

Embora exista evidência de função urinária no rim mesonéfrico dos mamíferos, a fisiologia do mesonefro não foi investigada extensivamente. A formação da urina no mesonefro se inicia com um filtrado do sangue do glomérulo no interior da cápsula glomerular. Este filtrado escoar para dentro da porção tubular do mesonefro, onde ocorre a reabsorção seletiva de íons e de outras substâncias. O retorno dos materiais reabsorvidos para o sangue é facilitado pela presença de um denso plexo capilar em torno dos túbulos mesonéfricos.

A estrutura do mesonefro embrionário humano é muito semelhante àquela dos peixes adultos e dos anfíbios aquáticos e funciona, principalmente, para filtrar e remover resíduos do corpo. Em razão de essas espécies e o embrião amniota existirem em um ambiente aquático, há pouca necessidade de conservar água. O mesonefro não desenvolve uma região medular ou um sistema elaborado para concentrar urina, como ocorre no rim adulto humano.

O mesonefro é mais proeminente, enquanto o metanefro definitivo está começando a tomar forma. Embora o mesonefro regreda rapidamente como uma unidade urinária, após os rins metanéfricos se tornarem funcionais, os dutos mesonéfricos e alguns de seus túbulos persistem no homem e são incorporados como componentes integrais do sistema de dutos genitais (Fig. 16.2).

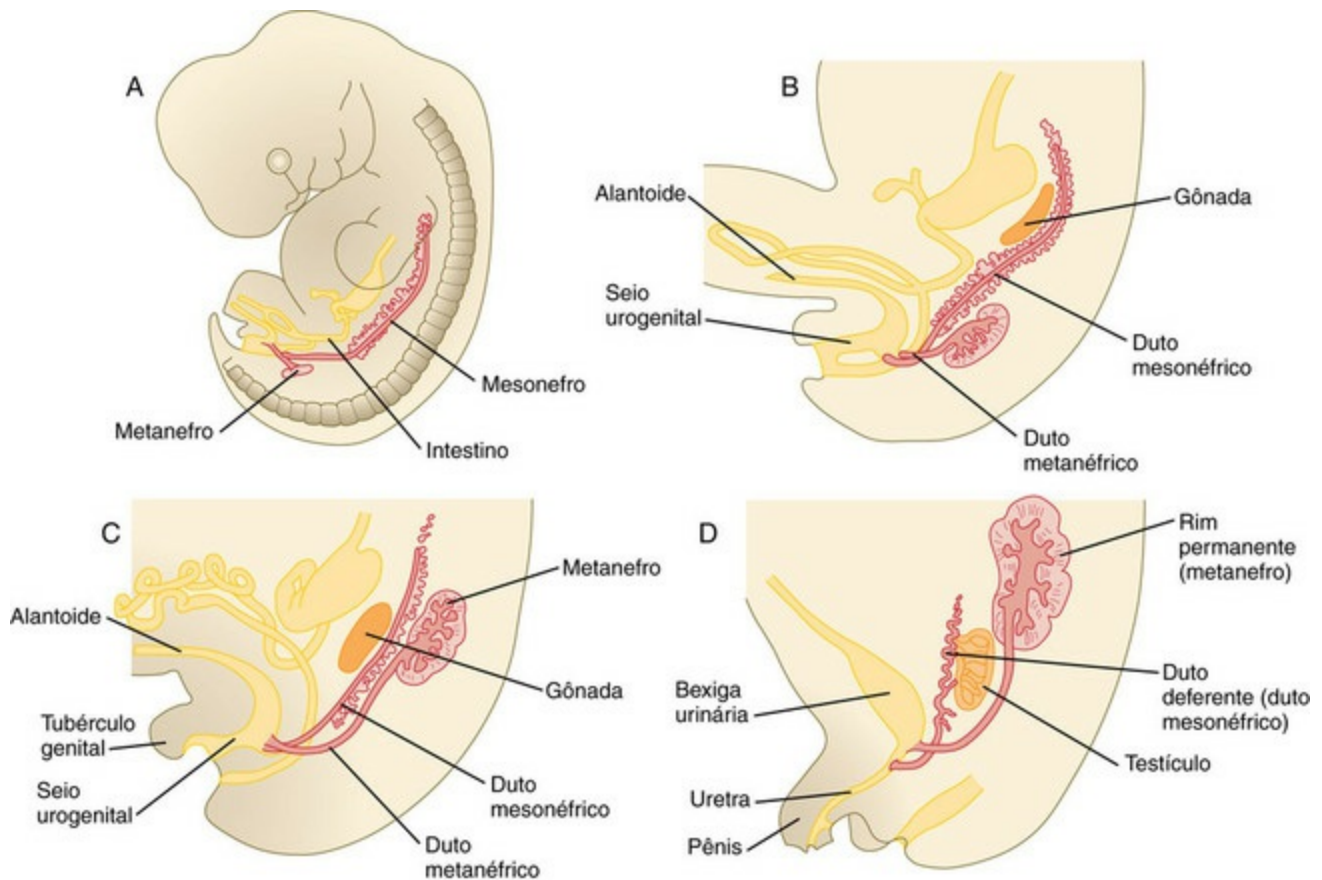


FIG. 16.2 Estágios da formação do metanefro. A, Em seis semanas. B, Em sete semanas. C, Em oito semanas. D, Em três meses (masculino).

Metanefro

O desenvolvimento do metanefro se inicia na quinta semana de gestação, quando o broto uretérico (**divertículo metanéfrico**) cresce na porção posterior do mesoderme intermediário. As células mesenquimais do mesoderme intermediário se condensam em torno do divertículo metanéfrico para formar o **blastema metanefrogênico** (Fig. 16.1C). O crescimento do broto uretérico a partir do duto mesonéfrico é uma resposta à secreção do **fator neurotrófico derivado de linhagem de célula glial** (GDNF) pelo mesênquima indiferenciado do blastema metanefrogênico (Fig. 16.3A). Este sinal indutor está ligado ao **C-RET**, um membro da superfamília do receptor tirosina-quinase, e ao correceptor **Gfra-1**, que está localizado nas membranas plasmáticas das células epiteliais do broto uretérico inicial. A formação do GDNF no mesênquima metanéfrico é regulada pelo **WT-1**. A localização posterior do broto uretérico resulta de uma combinação da repressão da expressão do GDNF nas regiões mais anteriores pelas ações dos **Slit-2/Robo-2** no mesênquima e do **Sprouty**, que reduz a sensibilidade do duto mesonéfrico anterior à ação do GDNF. A sinalização da proteína morfogenética óssea (**BMP**) no mesoderme circundante, também inibe o crescimento do broto uretérico, porém dentro do blastema metanefrogênico, sua ação é neutralizada pelas ações do **gremlina**, que inibe o BMP, produzido no próprio blastema.

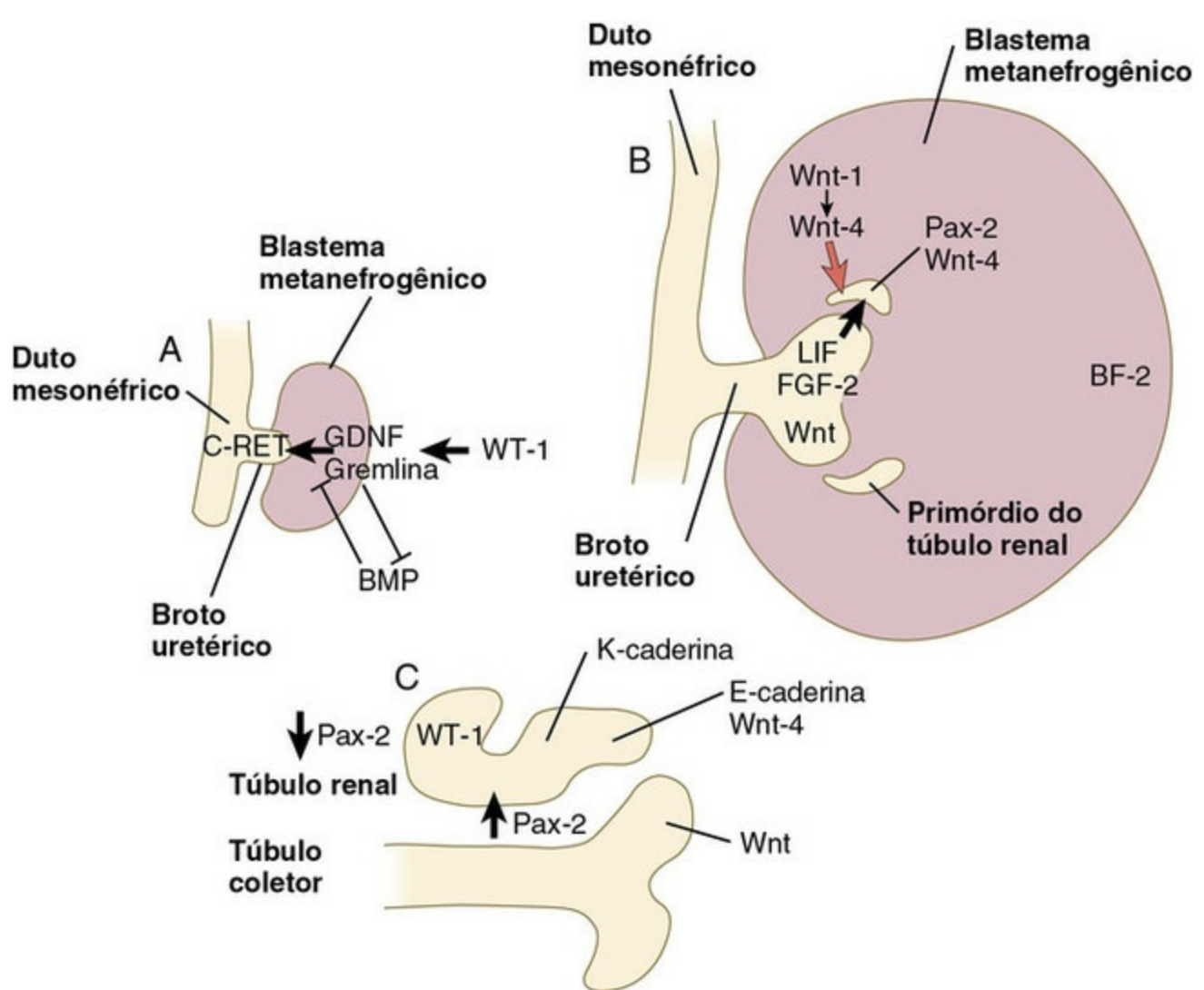


FIG. 16.3 Base molecular para a formação inicial do mesonefro e do ureter.

A, Indução inicial do metanefro. **B**, Ramificação do broto uretérico. **C**, Formação inicial do túbulo. FGF, fator de crescimento fibroblástico; GDNF, fator neurotrófico derivado de linhagem de célula glial; LIF, fator inibidor de leucemia.

O crescimento do broto uretérico está associado a dois tipos de mesênquima: o mesoderme intermediário e o mesênquima do broto da cauda. Estes dois tipos de mesênquima criam uma fronteira nítida entre o ureter em formação (associado ao mesênquima do broto da cauda) e o sistema de dutos coletores intrarrenal (associado ao mesoderme intermediário). O **BMP-4**, secretado pelo mesênquima do broto da cauda circundante, induz o epitélio uretérico a formar **uroplanquinas**, proteínas que tornam o epitélio do ureter impermeável à água. A pelve do rim adulto compartilha propriedades com o ureter e o sistema coletor, sendo suas origens celulares desconhecidas.

Os fundamentos morfológicos para o desenvolvimento do rim metanéfrico são o alongamento e a ramificação (de 14 a 15 vezes) do broto uretérico, que se torna o sistema de **dutos (metanéfricos) coletores** do metanefro, e a formação dos túbulos renais a partir de condensações mesenquimais (blastema metanefrogênico), localizadas em torno das extremidades dos ramos. O mecanismo fundamental destes eventos é uma série de interações indutoras recíprocas entre as extremidades dos ramos dos dutos metanéfricos e as células do blastema metanefrogênico circundantes. Na ausência do sistema de dutos metanéfricos, os túbulos não se formam; reciprocamente, o mesoderme metanefrogênico atua no sistema de dutos metanéfricos e induz sua ramificação característica. O padrão

de ramificação é amplamente determinado pelo mesênquima circundante. Se o mesênquima do broto pulmonar for substituído pelo mesênquima metanéfrico, o padrão de ramificação do broto uretérico será semelhante ao do pulmão.

O mecanismo de ramificação do broto uretérico é semelhante àquele que ocorre na indução inicial do metanefro. Na extremidade de cada ponto de ramificação opera um sistema de indução recíproco altamente localizado. Em resposta ao sinal do GDNF vindo do mesênquima metanefrogênico, as extremidades epiteliais das ramificações do broto uretérico produzem as moléculas de sinalização **fator de crescimento de fibroblastos-2 (FGF-2)** e o **fator inibidor de leucemia**, que induzem o mesênquima metanefrogênico circundante a iniciar a formação dos precursores epiteliais dos túbulos renais. O **BMP-7**, produzido na mesma área, previne a morte das células mesenquimais e as mantém em um estado instável de desenvolvimento. A expressão do fator de transcrição **Wnt-9b** nas extremidades dos brotos uretéricos é importante para a resposta de ramificação.

A formação do túbulo também requer um sinal indutor sequencial, o **Wnt-4**, produzido pelo próprio mesênquima metanéfrico. Esta indução inicial define o mesênquima metanéfrico em um domínio tubular epitelial, onde as células expressam o Wnt-4 e o Pax-2, e uma região de estroma, em que as células mesenquimais expressam o fator de transcrição *winged helix*, **BF-2**, que pode regular os sinais indutores estromais.

A formação dos túbulos funcionais individuais (**néfrons**) no metanefro em desenvolvimento envolve três linhagens de células mesodérmicas: células epiteliais derivadas do broto uretérico, células mesenquimais do blastema metanefrogênico e invaginação das células endoteliais vasculares. A etapa inicial é a condensação das células do blastema mesenquimal em torno do botão terminal do broto uretérico (depois de se tornar o duto metanéfrico). O mesênquima pré-induzido contém várias proteínas intersticiais, como os tipos de colágeno I e III e a fibronectina. Como as células mesenquimais se condensam após a indução local pelas extremidades ramificadas do broto uretérico, estas proteínas são perdidas e substituídas por proteínas epiteliais (colágeno tipo IV, sindecan-1, laminina e proteoglicano sulfato de heparina), que estão fundamentalmente localizadas nas membranas basais (**Fig. 16.4**).

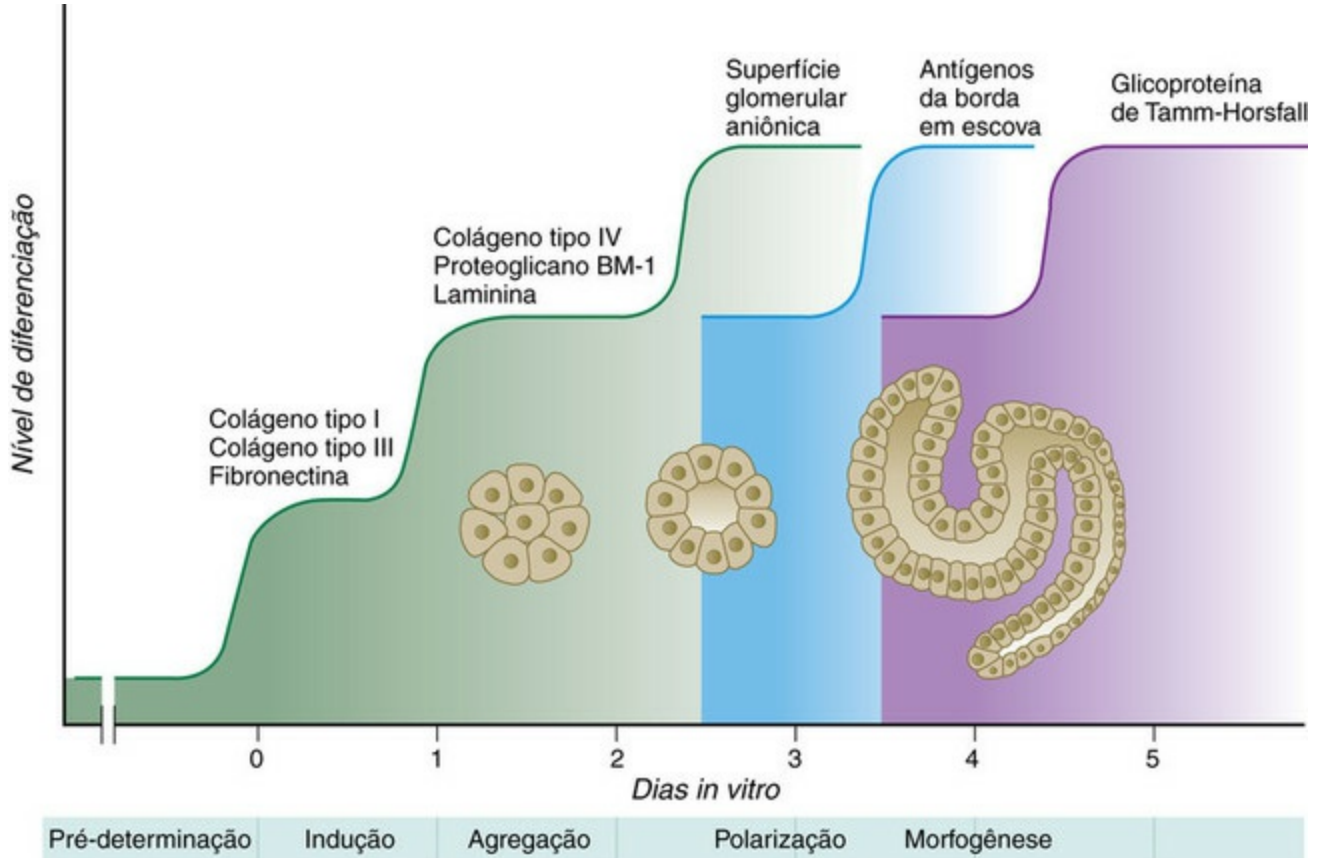


FIG. 16.4 Determinação e diferenciação multifásica do mesoderme metanéfrico *in vitro* em camundongo. (Adaptado de Saxén L e colaboradores: *Biology of human growth*, Nova York, 1981, Raven Press.)

Como o broto terminal do duto metanéfrico se ramifica, cada extremidade é circundada por uma cápsula de mesênquima condensado. Logo, esta cápsula é subdividida em uma **cápsula** mesenquimal persistente na sua extremidade, uma região onde o mesênquima é transformado em uma **vesícula nefrogênica** epitelial (**Fig. 16.5A**). Uma única condensação das células mesenquimais passa por uma série definida de etapas para formar um túbulo renal. Após uma fase de crescimento, a atividade mitótica no interior do mesênquima do blastema circundante decresce e o primórdio do túbulo assume uma forma de vírgula. No interior da vírgula, um grupo de células mais distante da extremidade do duto metanéfrico se torna polarizado e forma um lúmen central e uma lâmina basal sobre a superfície externa. Isto marca a transformação das células mesenquimais induzidas em um epitélio — os **podócitos** especializados, que por fim, circundam o endotélio vascular do glomérulo.

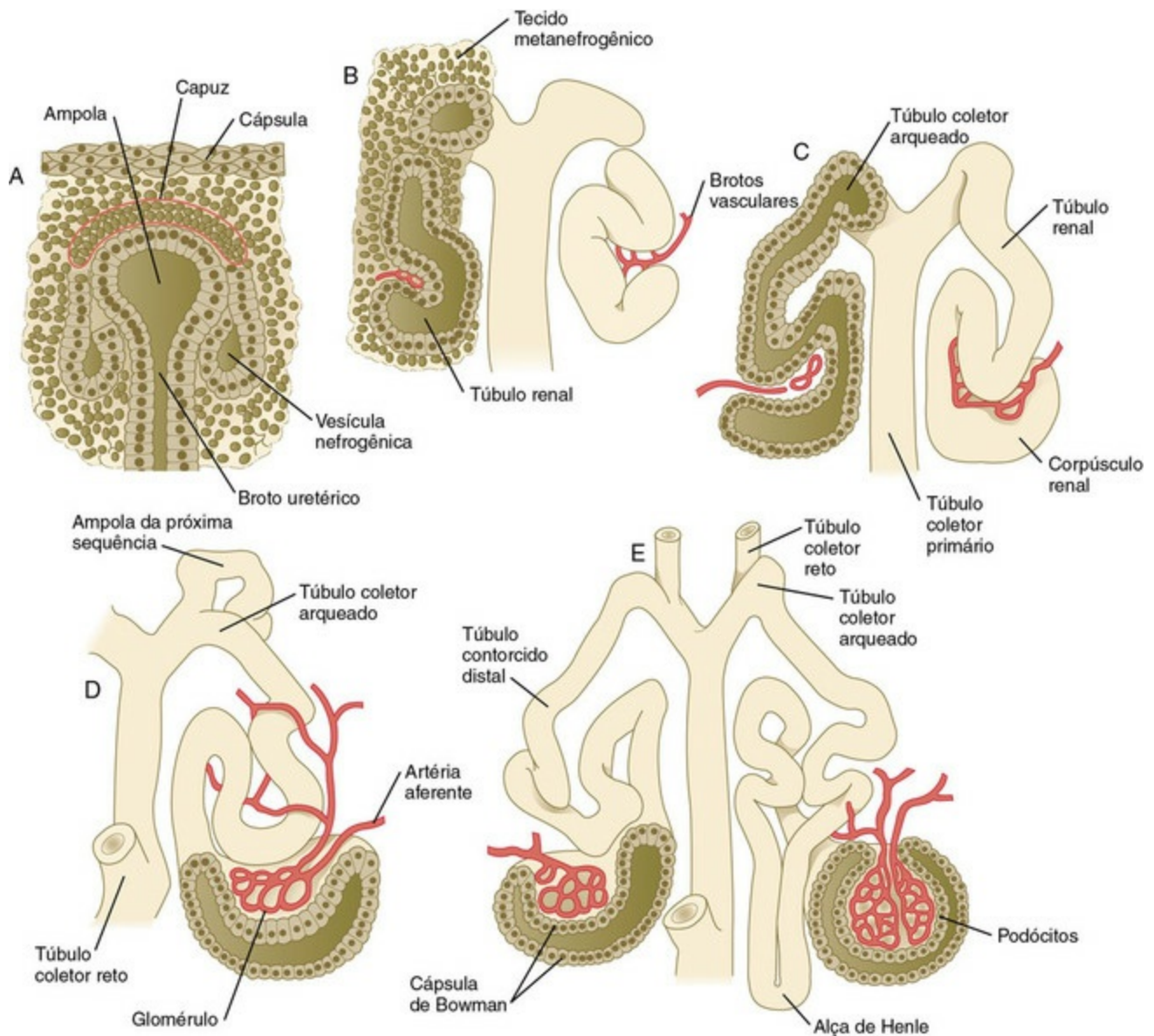


FIG. 16.5 A ao E, Estágios do desenvolvimento de um túbulo metanéfrico.

Uma consequência desta transformação epitelial é a formação de uma fenda logo abaixo dos precursores de transformação de podócitos no primórdio tubular (Fig. 16.5B). Os precursores das células endoteliais vasculares crescem nesta fenda, que, por fim, forma o glomérulo. O mesênquima metanéfrico induzido estimula a invaginação de células endoteliais, possivelmente, pela liberação de um fator semelhante ao FGF. O mesênquima não induzido não possui esta capacidade. As células endoteliais são conectadas com os ramos da aorta dorsal e formam uma estrutura entrelaçada complexa que se torna o glomérulo renal. As células do endotélio glomerular e o epitélio do podócito adjacente formam uma espessa membrana basal entre eles. Esta membrana basal servirá mais tarde como um importante componente do aparelho de filtração renal.

Com a formação do aparelho glomerular do néfron, outra fenda se forma no primórdio tubular em forma de vírgula, que então se converte em uma estrutura em forma de S (Fig. 16.5C). As células que permanecem no primórdio tubular também passam por uma transformação epitelial para formar o restante do túbulo renal. Esta transformação envolve a aquisição de uma polaridade devido à diferenciação das células epiteliais. Este fato está correlacionado à deposição de laminina na matriz extracelular ao longo da

superfície basal das células e à concentração da glicoproteína integral de membrana **uvomorulina (E-caderina)**, que sela as bordas laterais das células (**Fig. 16.6**). Como o túbulo diferenciado assume a forma de S, diferentes padrões de expressão gênica são vistos ao longo do seu comprimento. Próximo à extremidade do futuro glomérulo, o nível de expressão do Pax-2 decresce, à medida que o do WT-1 se torna fortemente expresso (ver **Fig. 16.3**). A expressão do Lim-1 e a cascata do sistema **Delta/Notch** agora são conhecidas por desempenhar um papel importante na formação do túbulo contorcido proximal. Na outra extremidade do túbulo (futuro túbulo contorcido distal), o Wnt-4 e a E-caderina permanecem em destaque, enquanto no meio (futuro túbulo contorcido proximal), a K-caderina é um importante marcador celular. Muitas das células mesenquimais que não foram induzidas entre os túbulos entram em apoptose.

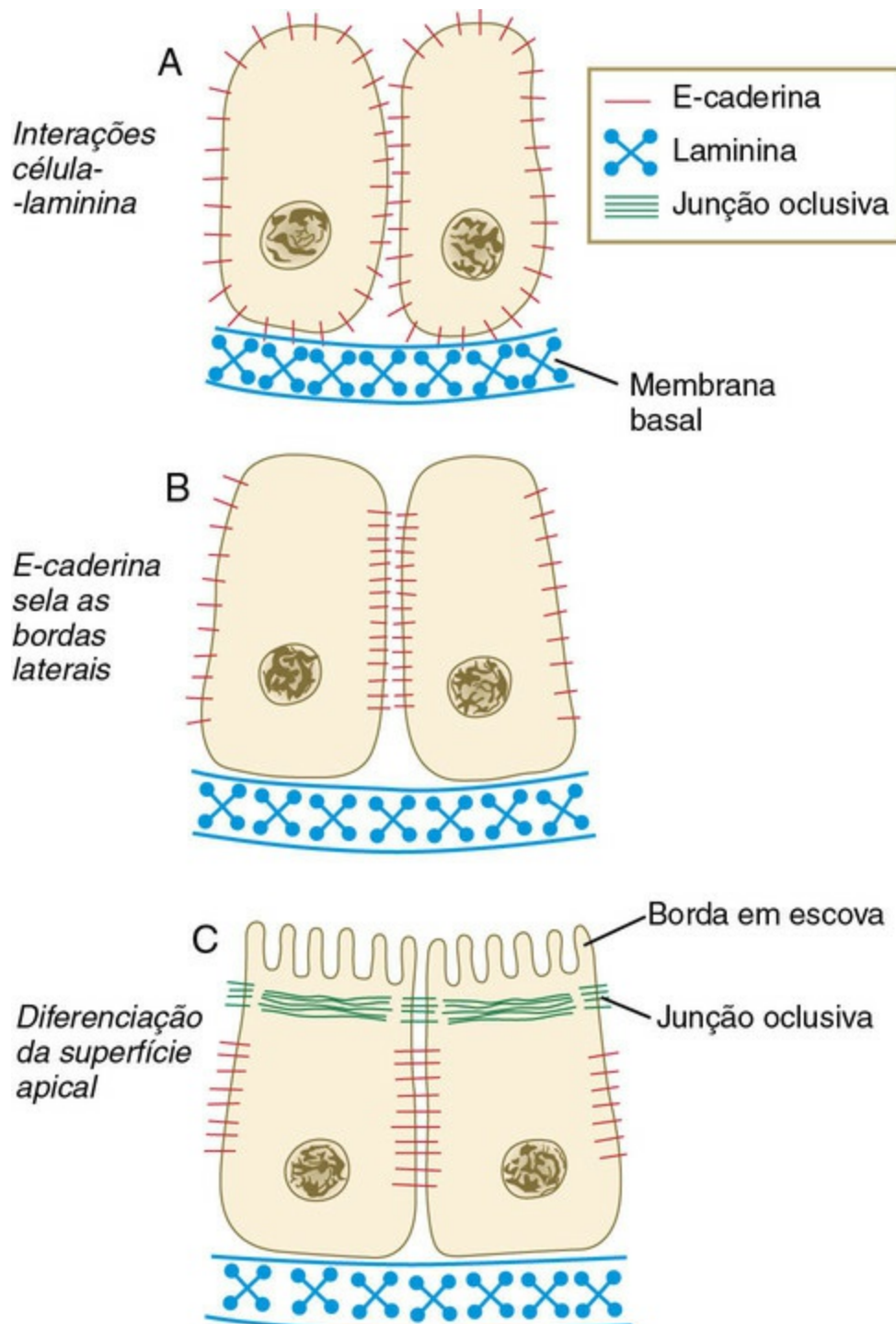


FIG. 16.6 Estágios da transformação do mesênquima renal em epitélio, com ênfase no papel da laminina e E-caderina (uvomorulina).

A, O desenvolvimento da polaridade é desencadeada pelas interações entre a laminina e a superfície celular, porém a E-caderina ainda está distribuída de maneira apolar. **B,** Ocorre a redistribuição da E-caderina e as interações da E-caderina selam as bordas laterais das células. **C,** A superfície apical das células epiteliais se diferencia, como observado na formação da borda em escova. (Baseado em Ekblom P; FASEB J 3:2141-2150, 1989.)

A diferenciação do túbulo renal avança do glomérulo para o túbulo contorcido proximal e, então, para o distal. Durante a diferenciação do néfron, uma porção do túbulo se desenvolve como uma alça alongada em forma de grampo de cabelo, que se estende para a medula do rim como a **alça de Henle**. À medida que os túbulos se diferenciam, as células epiteliais tubulares desenvolvem traços moleculares característicos de um rim maduro (p. ex., antígenos da borda em escova ou a glicoproteína de Tamm-Horsfall [ver Fig. 16.4]).

O crescimento do rim envolve a formação de aproximadamente 15 gerações sucessivas de néfrons em sua zona periférica, com os néfrons mais externos menos maduros do que os néfrons mais internos. O desenvolvimento da arquitetura interna do rim é complexo, envolvendo a formação de arcadas de néfrons altamente ordenadas (**Fig. 16.7**). Os detalhes deste desenvolvimento vão além do âmbito deste texto.

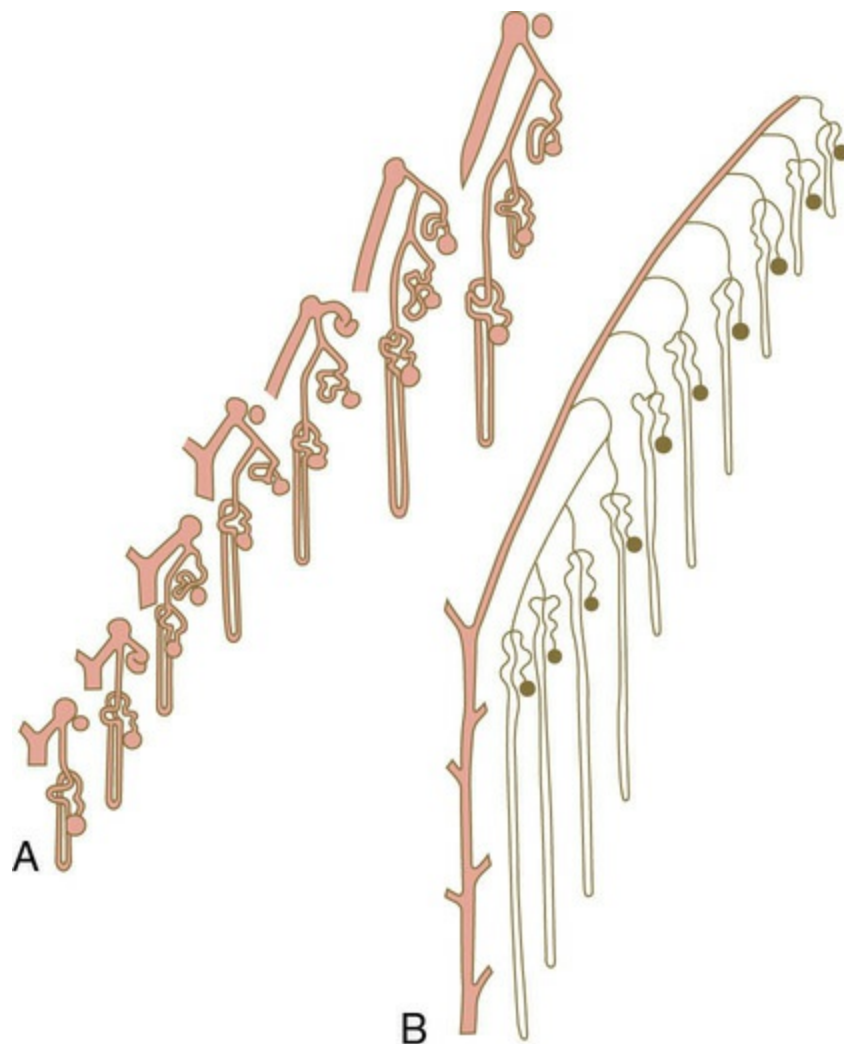


FIG. 16.7 Formação das arcadas dos néfrons no metanefro humano em desenvolvimento. **A**, Estágios iniciais. **B**, Disposição dos néfrons no momento do nascimento. (Baseado em Osathanondh V, Potter EL: Arch Pathol 76:271-302, 1963.)

Mudanças Finais no Desenvolvimento do Rim

Enquanto muitos conjuntos de néfrons estão se diferenciando, o rim se torna progressivamente maior. O sistema ramificado de dutos também se torna maior e mais complexo, formando a pelve e o sistema de **cálices** do rim (**Fig. 16.8**). Estas estruturas coletam a urina e a repassam para os ureteres. Durante grande parte do período fetal, os rins são divididos em lobos grosseiramente visíveis. Ao nascimento, a lobação é muito menos evidente e desaparece durante o período neonatal.

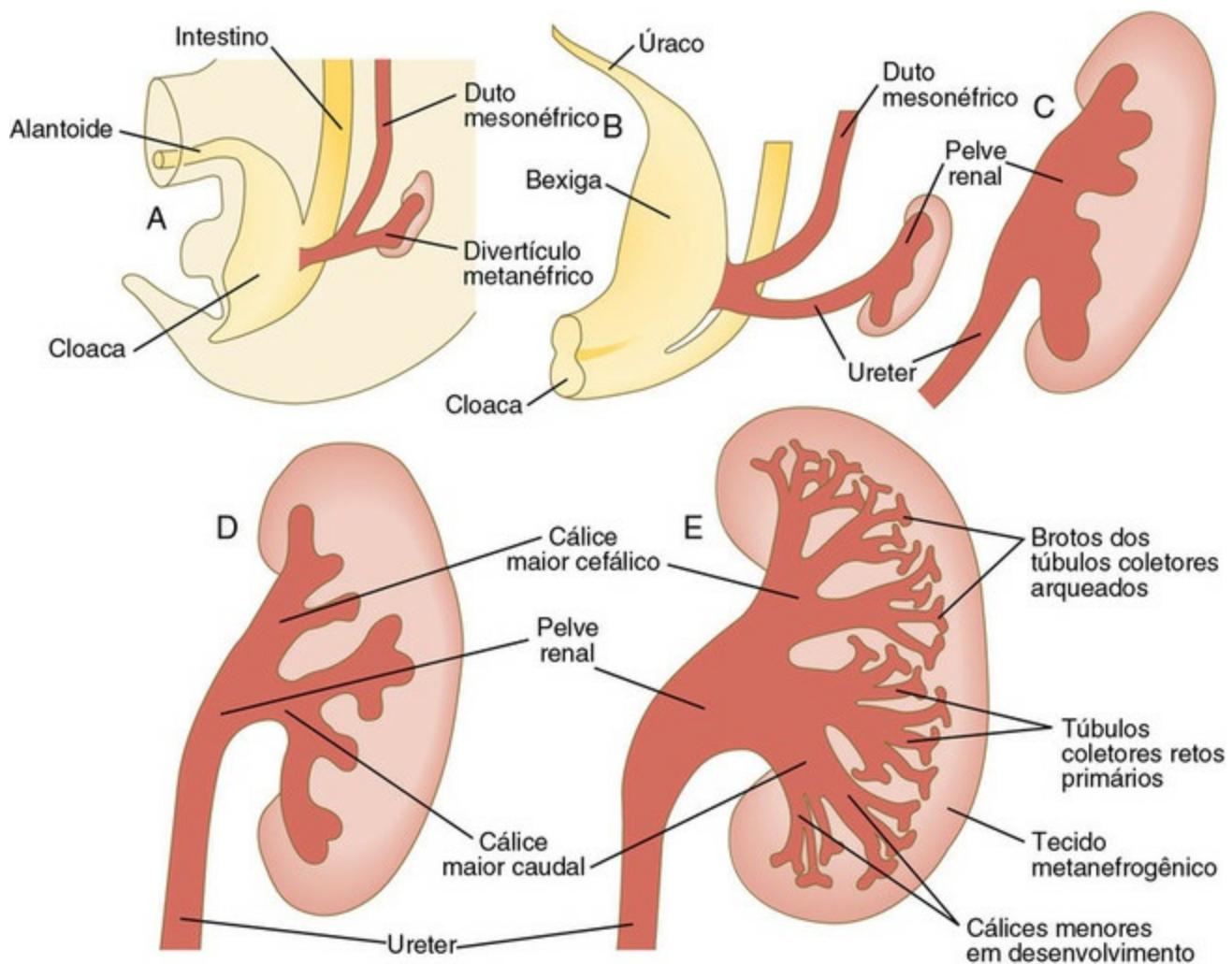


FIG. 16.8 A ao E, Alterações posteriores no desenvolvimento do metanefro.

Quando começam a tomar forma, os rins metanéfricos estão localizados no fundo da região pélvica. Durante o final do período embrionário e o início do pélvica, eles deslizam sobre as grandes artérias umbilicais, que se ramificam a partir da extremidade caudal da aorta. Todas estas mudanças ocorrem atrás do peritônio, pois os rins são órgãos retroperitoneais. Durante as fases iniciais de migração dos rins metanéfricos, os rins mesonéfricos regridem. Os dutos mesonéfricos são mantidos, porém eles se tornam intimamente associados às gônadas em desenvolvimento.

Embora seja normalmente suprido por uma grande artéria renal ramificada diretamente da aorta, o rim adulto consiste em cinco lobos vasculares. As artérias que alimentam cada um destes lobos foram originalmente vasos segmentares que supriam o mesonefro e foram aproveitados pelo metanefro em desenvolvimento. Suas origens aórticas são tipicamente reduzidas a um único par de artérias renais, porém variações anatômicas são comuns.

Formação da Bexiga Urinária

A divisão da cloaca em reto e seio urogenital foi introduzida no [Capítulo 15](#) (ver [Fig. 15.13](#)). O seio urogenital é contínuo com o alantoide, que apresenta uma base expandida contínua com o seio urogenital e um processo tubular atenuado que se estende para dentro do saco vitelino em sua outra extremidade. Junto com parte do seio urogenital, a

base dilatada do alantoide continua a se expandir para formar a **bexiga urinária**, e sua extremidade distal atenuada se solidifica no interior do úraco (semelhante a um cordão), finalmente, formando o **ligamento umbilical mediano**, que se estende desde a bexiga até a região umbilical (ver [Fig. 16.9](#)).

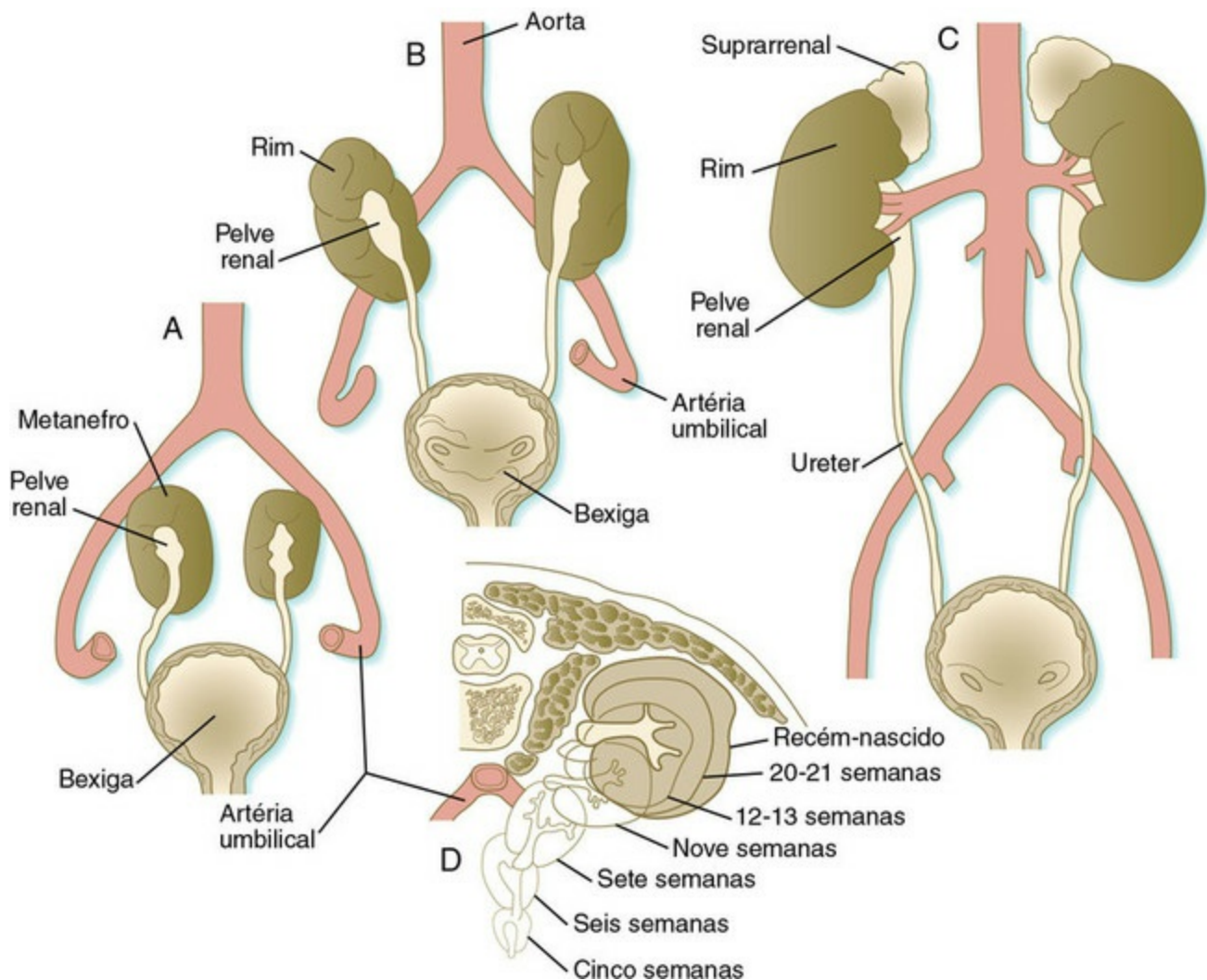


FIG. 16.9 A ao C, Migração dos rins da pelve para seu nível adulto definitivo. D, Seção transversal da via de migração dos rins para fora da pélvis.

Como a bexiga cresce, sua parede em expansão, que é derivada do mesênquima do broto da cauda, incorpora os dutos mesonéfricos e os brotos uretéricos ([Fig. 16.10](#)). O resultado é que estas estruturas se abrem separadamente na parede posterior da bexiga. Através de um mecanismo pouco definido, possivelmente, envolvendo a tensão mecânica exercida pelos rins em migração, as extremidades dos ureteres se abrem lateralmente na bexiga e cefalicamente nos dutos mesonéfricos. A região delimitada por estas estruturas é chamada de **trígono** da bexiga, porém a maior parte da composição do próprio trígono é feita da musculatura da bexiga. Pequenas faixas de músculo liso podem surgir ao longo das extremidades do trígono a partir do músculo liso uretral. Na entrada dos dutos mesonéfricos, a bexiga se torna nitidamente atenuada. Esta região, originalmente parte do seio urogenital, forma a **uretra**, que funciona como canal de saída da bexiga ([p. 399](#)).

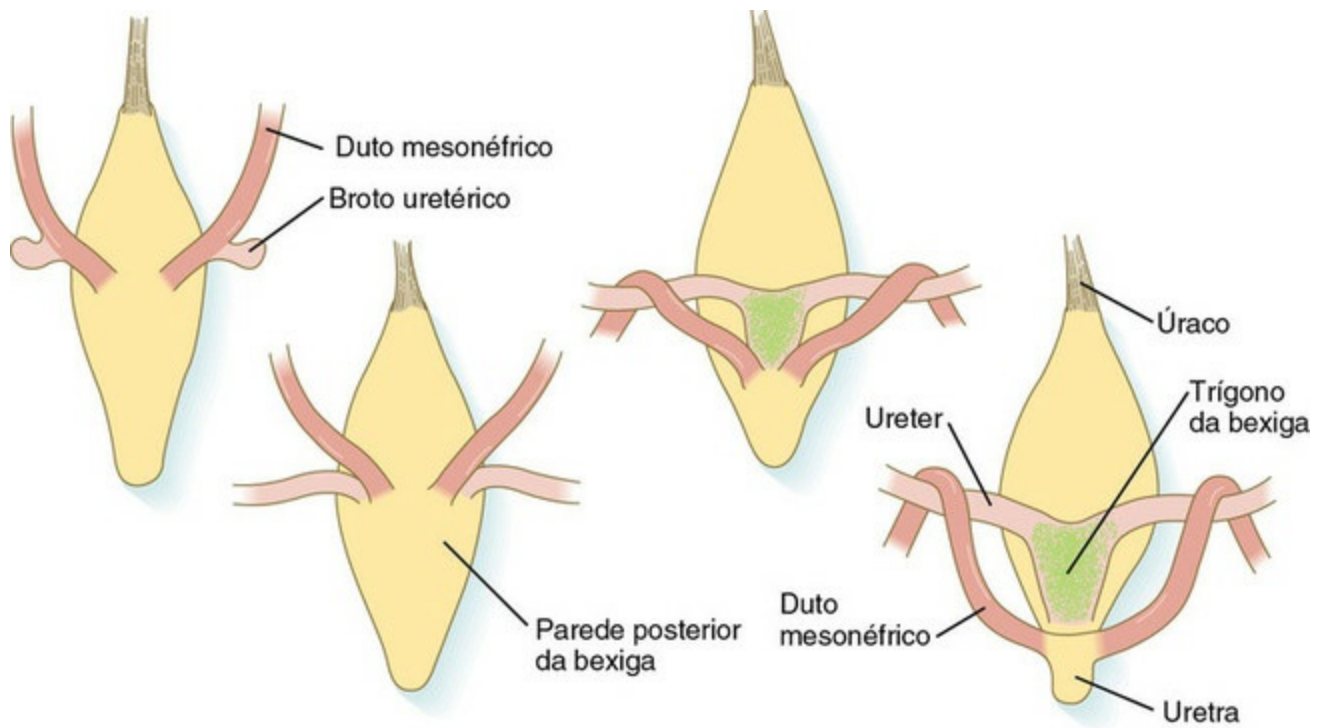


FIG. 16.10 Vista dorsal da bexiga urinária em desenvolvimento mostrando as mudanças nas relações dos dutos mesonéfricos e dos ureteres, à medida que se aproximam e são incorporados pela bexiga. Nos dois à direita, note a incorporação de porções das paredes dos dutos mesonéfricos no trigono da bexiga.

As **Correlações Clínicas 16.1** apresentam anomalias congênicas do sistema urinário.

Correlações clínicas 16.1 Anomalias Congênicas do Sistema Urinário

As anomalias do sistema urinário são comuns (3% a 4% dos nascidos vivos). Muitas são assintomáticas e outras se manifestam apenas mais tarde durante a vida. A **Figura 16.11** sumariza as localizações de muitas malformações frequentemente encontradas no sistema urinário.

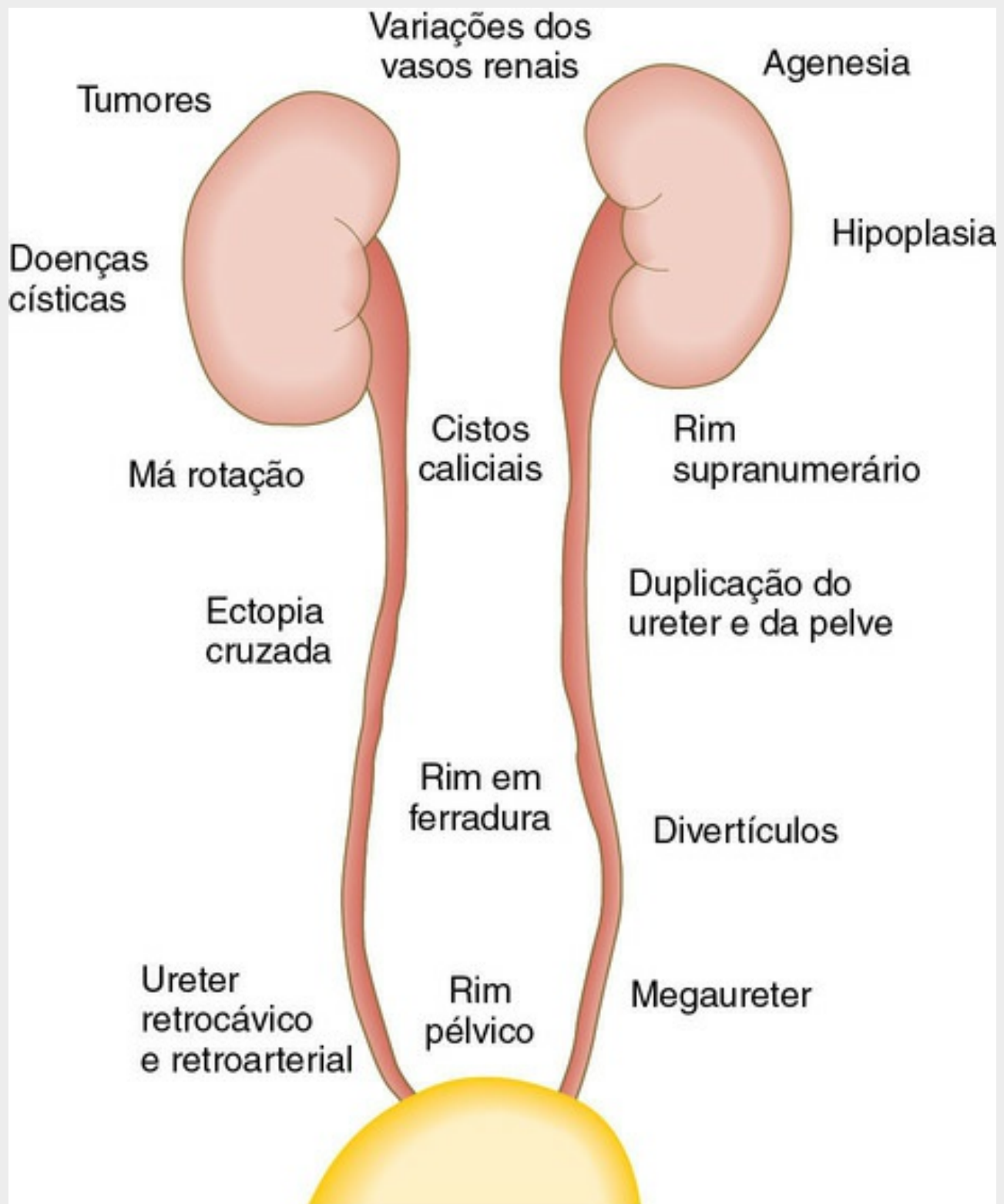


FIG. 16.11 Tipos e locais de anomalias dos rins e ureteres. (Adaptado de Gray SW, Skandalakis JE: Embryology for surgeons, Filadélfia, 1972, Saunders.)

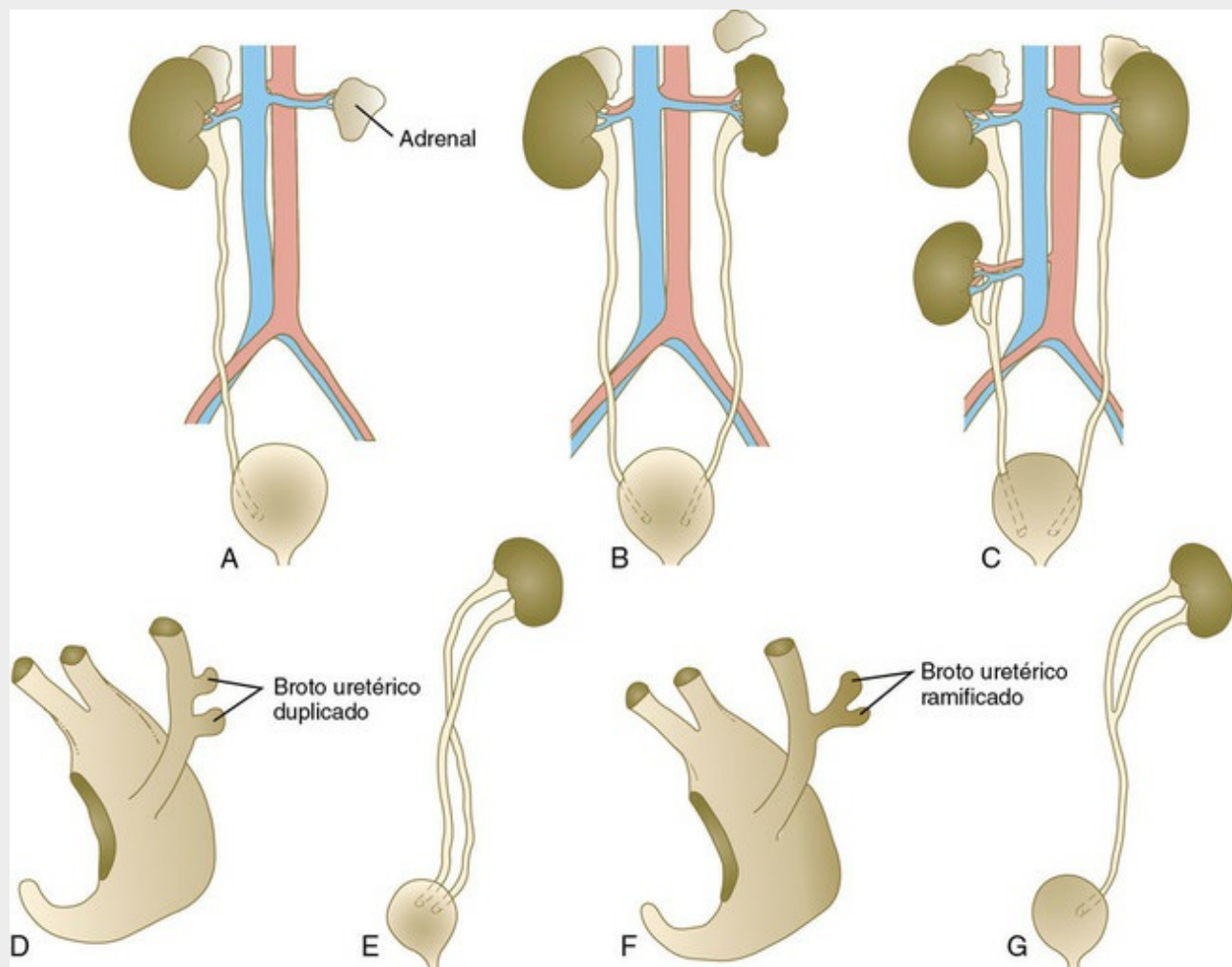


FIG. 16.12 Anomalias renais comuns.

A, Agenesia renal unilateral. O ureter também está ausente. **B**, Hipoplasia renal unilateral. **C**, Rim supranumerário. **D** e **E**, Duplicação completa do ureter, provavelmente, decorrente de dois brotos uretéricos separados. **F** e **G**, Duplicação parcial do ureter, provavelmente, decorrente de um broto uretérico bifurcado.

Agenesia Renal

A **agenesia renal** é a ausência unilateral e bilateral de qualquer vestígio de tecido renal (**Fig. 16.2A**). A agenesia renal unilateral é observada em cerca de 0,1% dos adultos, enquanto a agenesia renal bilateral ocorre em 1 a cada 3.000 a 4.000 nascimentos. O ureter pode estar presente. Esta anomalia é usualmente atribuída à carência de interação indutora entre o broto uretérico e o mesênquima metanefrogênico. Como mais de 50% dos casos de agenesia renal em humanos são atribuídos a mutações do RET ou do fator neurotrófico derivado de linhagem de célula glial (GDNF), que são componentes-chave na primeira indução do broto uretérico. Indivíduos com agenesia renal unilateral, frequentemente, são assintomáticos, porém o único rim sofre **hipertrofia compensatória** para manter um conjunto funcional normal do tecido renal.

Um recém-nascido com agenesia renal bilateral morre em poucos dias após o nascimento. Devido à ausência de produção de urina, a redução do volume de líquido amniótico (**oligo-hidrâmnio**) durante a gravidez é, frequentemente, uma característica associada. Recém-nascidos com agenesia renal bilateral caracteristicamente exibem a **sequência de Potter**, consistindo em nariz achatado, amplo espaço interpupilar, queixo

recuado, dedos afilados, orelhas baixas, quadril deslocado e hipoplasia pulmonar (**Fig. 16.13**). A insuficiência respiratória proveniente da hipoplasia pulmonar é uma causa comum de morte neonatal nesta condição, especialmente quando a hipoplasia pulmonar é causada por distúrbios, que não incluem agenesia renal. Uma sequência é classificada como um conjunto de malformações secundárias a um distúrbio primário no desenvolvimento. Na sequência de Potter, a produção de urina reduzida, secundária à agenesia renal ou a um bloqueio urinário, é o fator que desencadeia os outros distúrbios vistos neste conjunto (**Fig. 16.14**). Os efeitos mecânicos reais resultam da falta de tamponamento mecânico pela quantidade muito reduzida de líquido amniótico.



FIG. 16.13 **A**, Fácies de Potter, que é característico de um feto exposto a oligo-hidrânio. Note o nariz achatado e as orelhas baixas. **B**, Mão de Potter, com dedos espessos e cônicos. (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

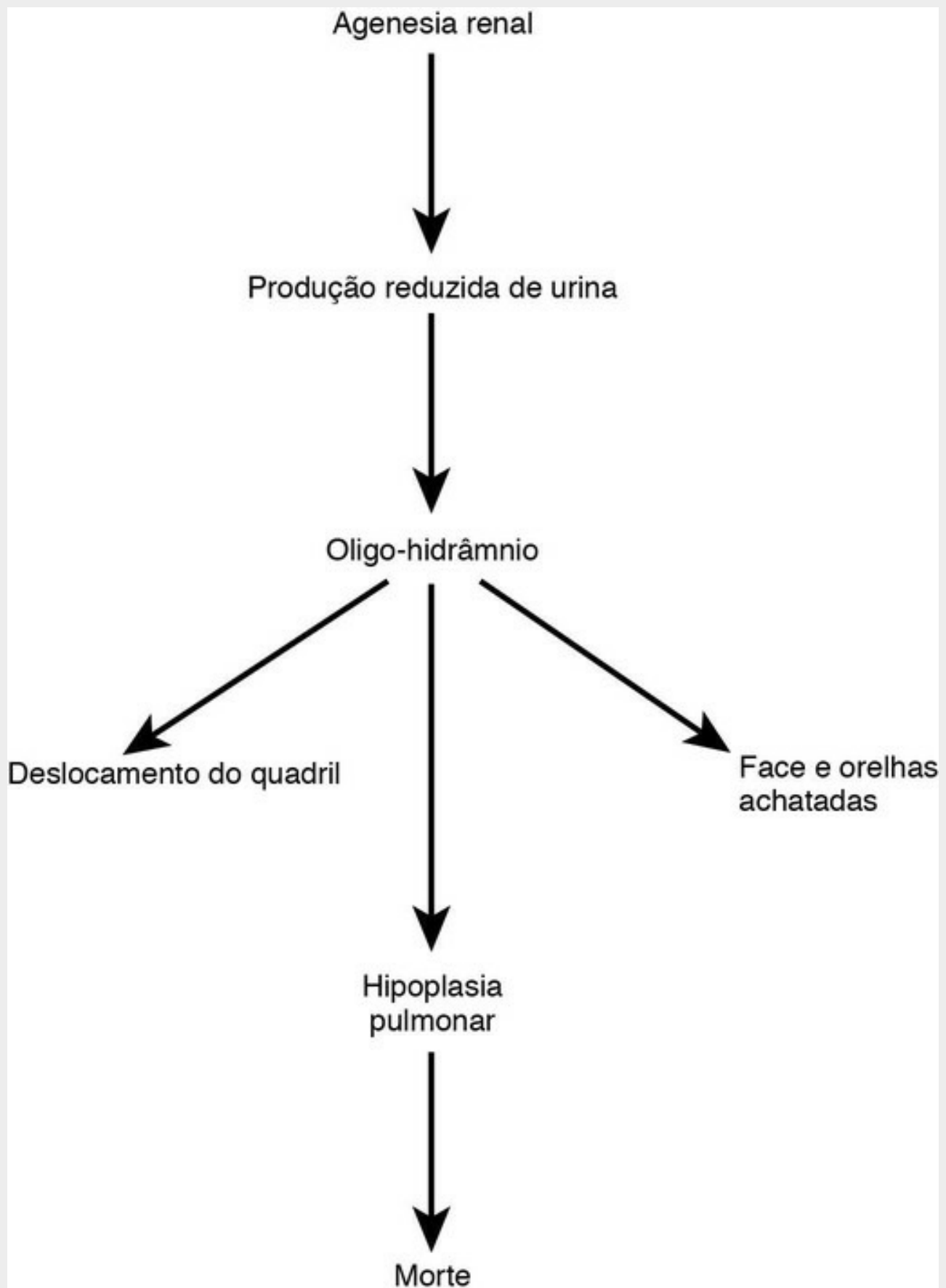


FIG. 16.14 Principais etapas no desenvolvimento da sequência de Potter.

Hipoplasia Renal

A condição intermediária entre agnesia renal e um rim normal é a **hipoplasia renal** (ver Fig. 16.12B), em que um rim ou, mais raramente, ambos são substancialmente menores

do que o normal, apesar da preservação de certo grau de funcionamento. Embora uma causa específica para a hipoplasia renal não tenha sido identificada, alguns casos podem estar relacionados a deficiências em fatores de crescimento ou em seus receptores, que estão ativos durante as fases finais críticas da metanefrogênese. Como acontece com agenesia renal, a contraparte normal de um rim hipoplásico é susceptível de sofrer hipertrofia compensatória.

Duplicações Renais

As duplicações renais variam de uma simples duplicação da pelve renal a um **rim supranumerário** completamente separado. Semelhante aos rins hipoplásicos, as duplicações renais podem ser assintomáticas, embora a incidência de infecções renais possa estar aumentada. Muitas variações de duplicações do ureter também foram descritas (ver [Fig. 16.12](#)). As anomalias de duplicação são comumente atribuídas à divisão ou ampla separação dos ramos do broto uretérico, resultando, mais tarde, em uma expressão ectópica do GNDF, mais proximalmente ao longo do duto mesonéfrico.

Anomalias de Migração Renal e Rotação

O distúrbio mais comum de migração renal mantém o rim na cavidade pélvica ([Fig. 16.15A](#)). Este distúrbio está usualmente associado à má rotação do rim, de modo que o hilo do **rim pélvico** defronta anteriormente, em vez de em relação à linha média. Outra categoria de malformação migratória é a **ectopia cruzada**, em que um rim e seu ureter associado são encontrados do mesmo lado do corpo, com o outro rim ([Fig. 16.15B](#)). Nesta condição, o rim ectópico pode estar fusionado com o rim normal.

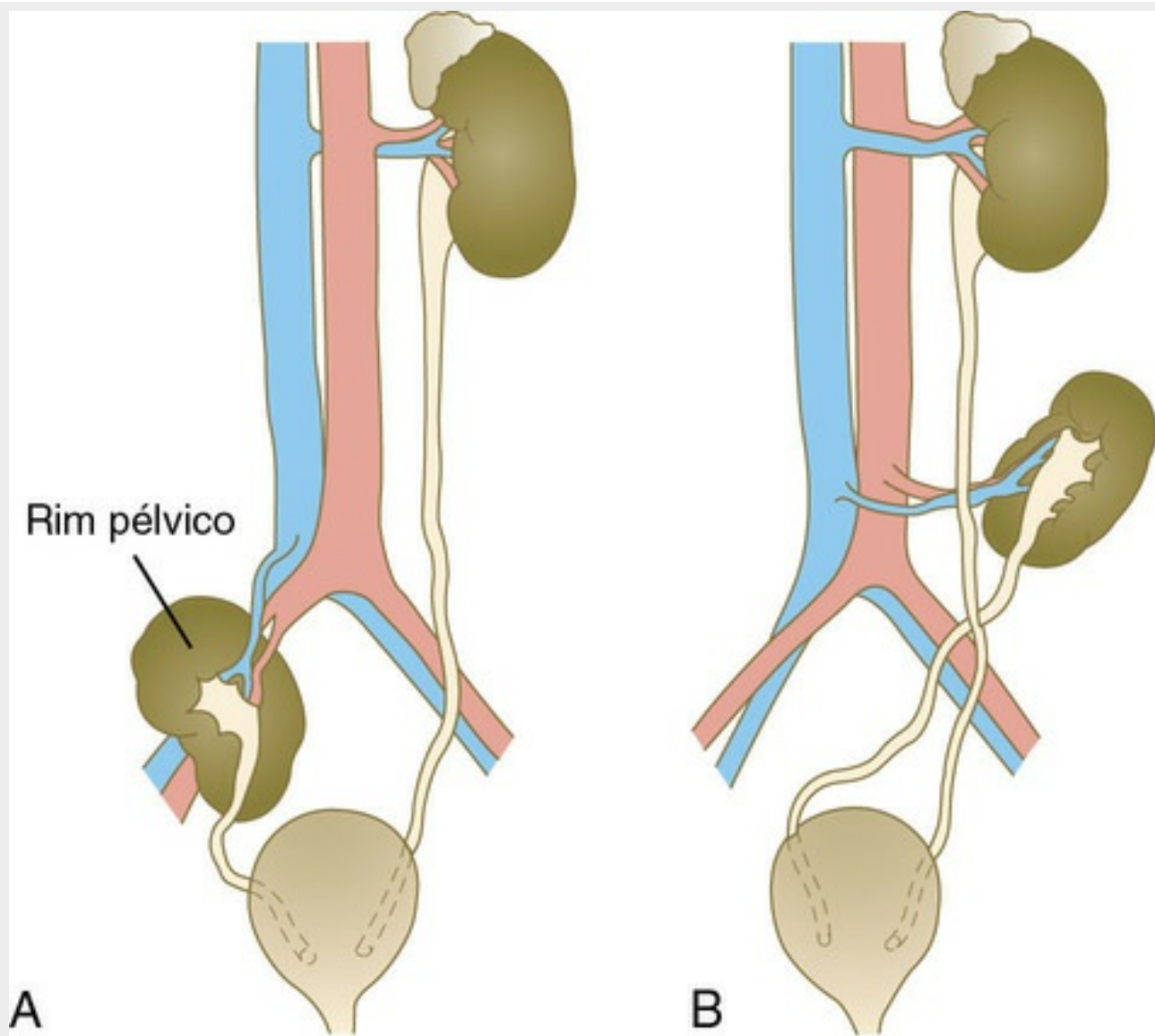


FIG. 16.15 Defeitos de migração do rim.

A, Rim pélvico. **B**, Ectopia cruzada. O rim direito atravessou o ureter esquerdo e apenas uma parte migrou a distância normal.

Na condição do **rim em ferradura**, que pode ocorrer em 1 a cada 400 indivíduos, os rins estão tipicamente fusionados nos seus polos inferiores (**Fig. 16.16**). Os rins em ferradura não podem migrar para fora da cavidade pélvica, pois a artéria mesentérica inferior, saindo da aorta, os impede. Na maioria dos casos, os rins em ferradura são assintomáticos, porém, ocasionalmente, pode ocorrer dor ou obstrução dos ureteres. Esta condição pode estar associada a anomalias de outros órgãos internos. Os rins pélvicos estão sujeitos a uma maior incidência de infecções e obstruções dos ureteres.

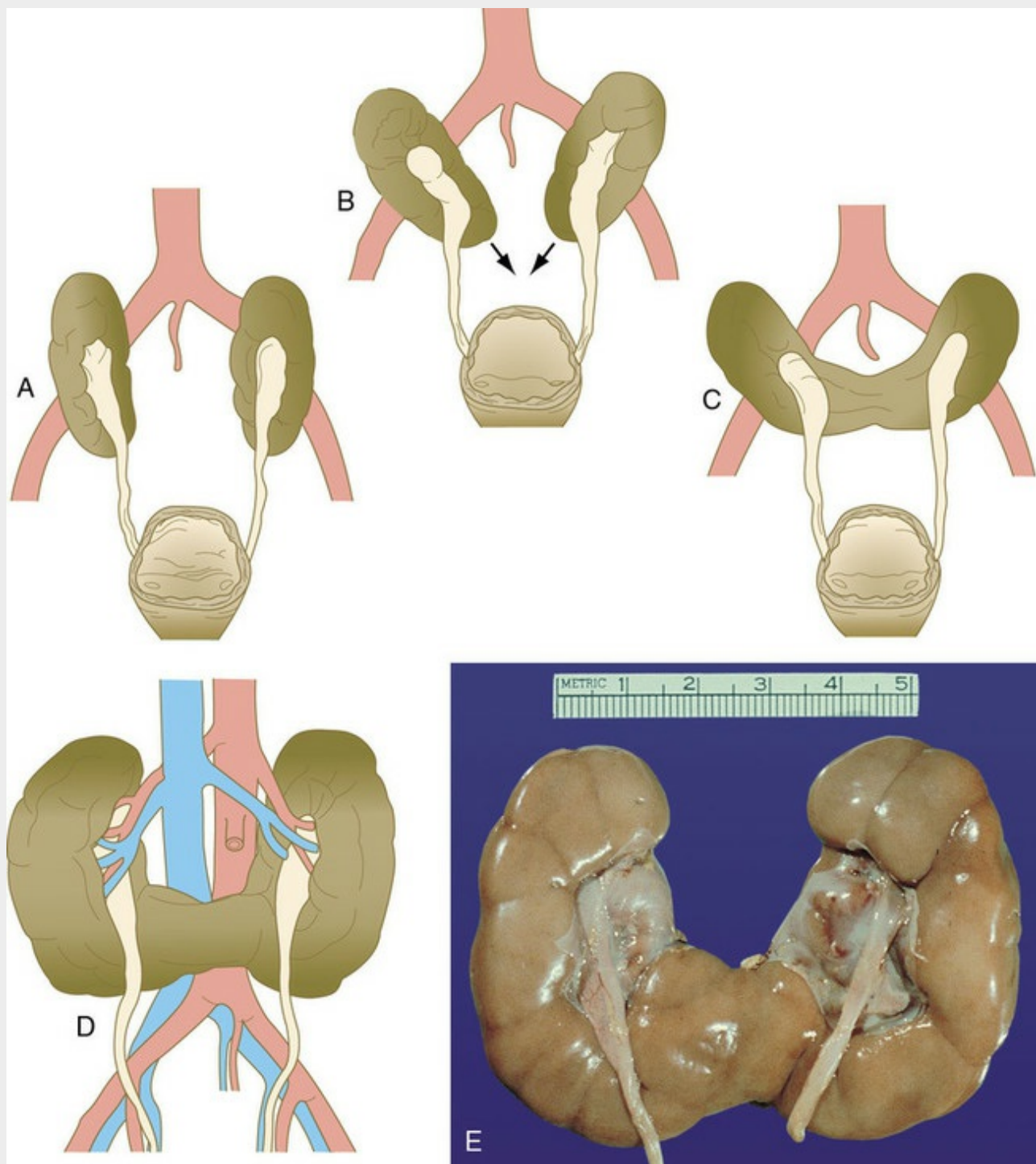


FIG. 16.16 Estágios da formação de um rim em ferradura.

A ao **C**, Conforme os rins migram para fora da pelve, seus polos caudais se tocam e se fusionam.

D, Rim pélvico em um adulto. Note a ausência de rotação dos rins, de modo que os ureteres defrontam ventralmente, ao invés de medialmente. **E**, Rim em ferradura. (E, Foto 914E de Arey-DaPeña Pediatric Pathology Photographic Collection, Human Developmental Anatomy Center, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.)

Anomalias das Artérias Renais

Em vez de uma única artéria renal ramificada de cada lado da aorta, as duplicações ou os principais ramos extrarrenais da artéria renal são comuns. Devido à apropriação dos ramos arteriais segmentares do mesonefro pelo metanefro, a consolidação do suprimento da principal artéria externa para o rim, ocasionalmente, não ocorre.

Doença Policística do Rim

A **doença policística congênita do rim** ocorre em mais de um em cada 800 nascidos vivos e se manifesta pela presença de centenas de milhares de cistos, de diferentes tamanhos, no parênquima renal ([Fig. 16.17](#)). A forma mais comum, a autossômica dominante, é resultado da mutação dos genes *PKD1* e *PKD2*, que produzem as proteínas **policistina-1** e **policistina-2**. Estas proteínas, que são receptores de superfície de membrana, afetam vários processos celulares, como proliferação, polaridade e diferenciação. Indivíduos afetados exibem padrões fetais persistentes de localização destas proteínas, juntamente com os receptores para o fator de crescimento epidermal e de sódio-potássio-adenosina trifosfatase ($\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$). O resultado é o brotamento de cistos esféricos de uma variedade de localizações ao longo do néfron. Em algumas mutações genéticas, os cistos são causados por distúrbios nas orientações das mitoses nos dutos em desenvolvimento. No desenvolvimento normal dos dutos, as mitoses estão alinhadas ao longo do eixo do duto. Nas mutações que resultam em mitoses orientadas randomicamente, os dutos coletores e até mesmo os túbulos, começam a inchar, formando cistos, em vez de alongar. Estes cistos aumentam e podem atingir diâmetros maiores do que 10 cm. Os cistos em outros órgãos, especialmente no fígado e no pâncreas, estão frequentemente associados a rins policísticos.

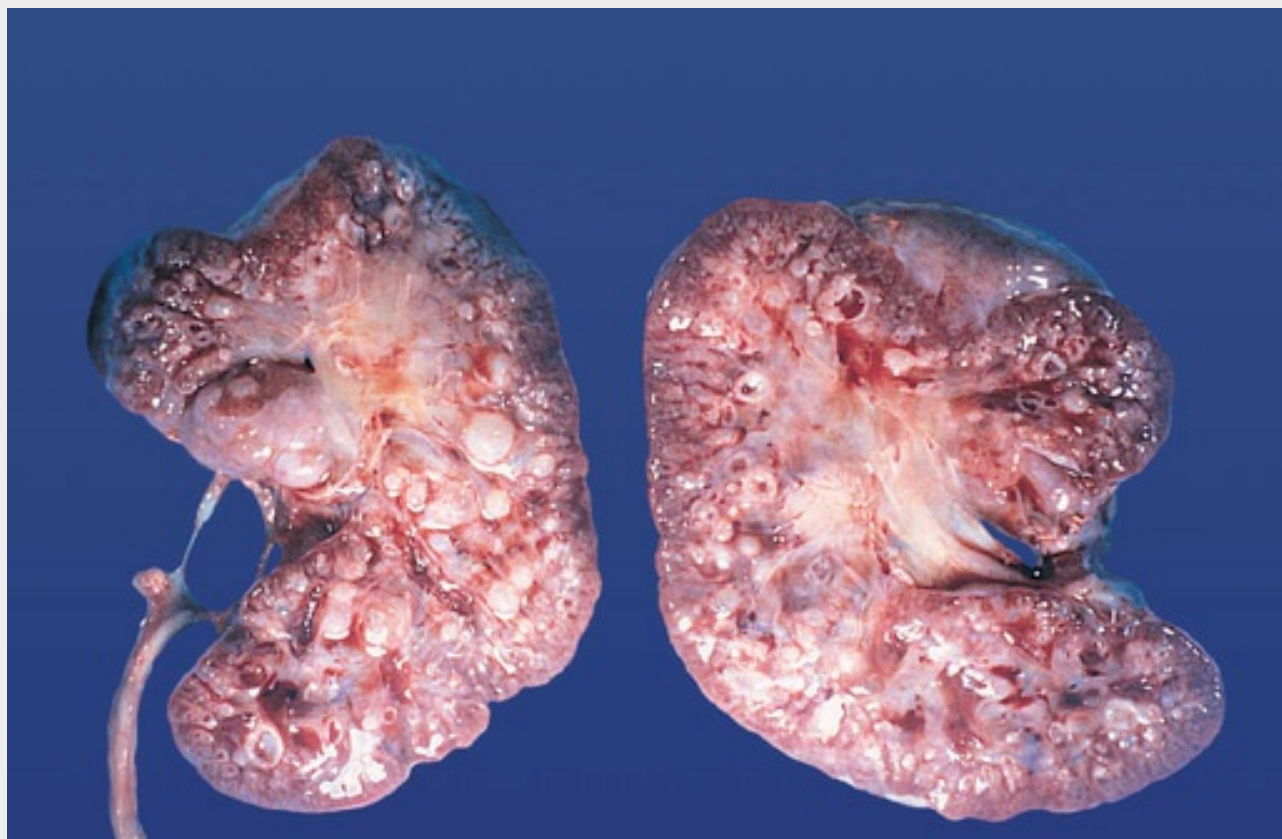


FIG. 16.17 Rins policísticos. (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

Orifícios Ureterais Ectópicos

Os ureteres podem se abrir em uma variedade de locais ectópicos ([Fig. 16.18](#)). Devido ao fluxo contínuo de urina através deles, estes locais são sintomáticos e, frequentemente, de

fácil diagnóstico. Sua embriogênese é, geralmente, atribuída às origens ectópicas dos brotos uretéricos no embrião inicial.

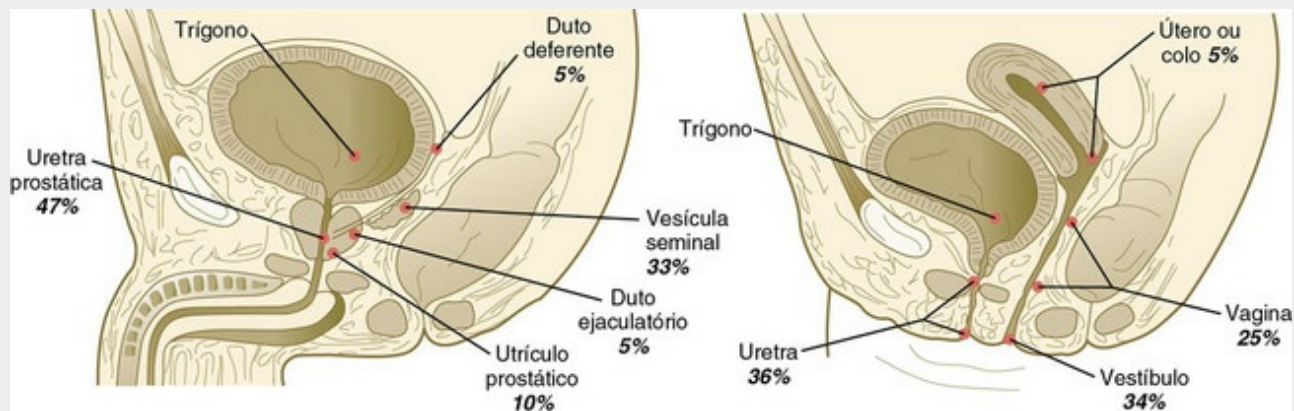


FIG. 16.18 Locais comuns de orifícios uretrais ectópicos. (Adaptado de Gray SW, Skandalakis JE: Embryology for surgeons, Filadélfia, 1972, Saunders.)

Cistos, Seios e Fístulas do Úraco

Se partes do lúmen do alantoide não se obliteram, podem se formar cistos, seios ou fístulas do úraco (**Fig. 16.19**). No caso da fístula do úraco, a urina escoia pelo umbigo. Os seios ou cistos do úraco podem, posteriormente, inchar, se eles não foram evidenciados na infância.

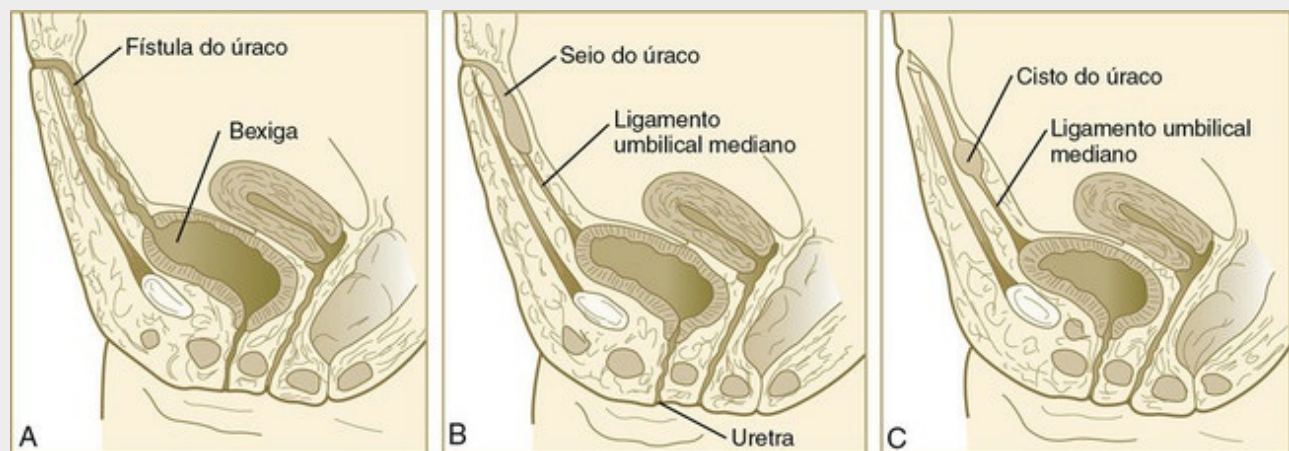


FIG. 16.19 Anomalias do úraco.

A, Fístula do úraco. **B**, Seio do úraco. **C**, Cisto do úraco.

Extrofia da Bexiga

A **extrofia da bexiga** é um grave defeito, no qual a bexiga urinária se abre amplamente na parede abdominal (**Fig. 16.20**). Em vez de ser um defeito primário do sistema urinário, é mais comumente atribuído a uma insuficiência do tecido mesodérmico da parede abdominal ventral. Embora, inicialmente, a parede ventral do corpo possa estar cerrada com o ectoderme, esta união se desfaz na ausência do mesoderme, seguida da

degeneração da parede anterior da bexiga. Nos meninos, a extrofia da bexiga geralmente envolve o falo e resulta em uma condição chamada de **epispádia** (p. 404). Uma redução na expressão da sinalização do *sonic hedgehog* (shh) no epitélio pericloacal pode contribuir para uma deficiência de tecido na bexiga e na genitália externa. De acordo com uma hipótese diferente, os inchaços aneurísmicos da aorta dorsal na área podem impedir a fusão dos tecidos ao longo da linha mediana ventral e manter as paredes da cloaca abertas em torno da futura bexiga.

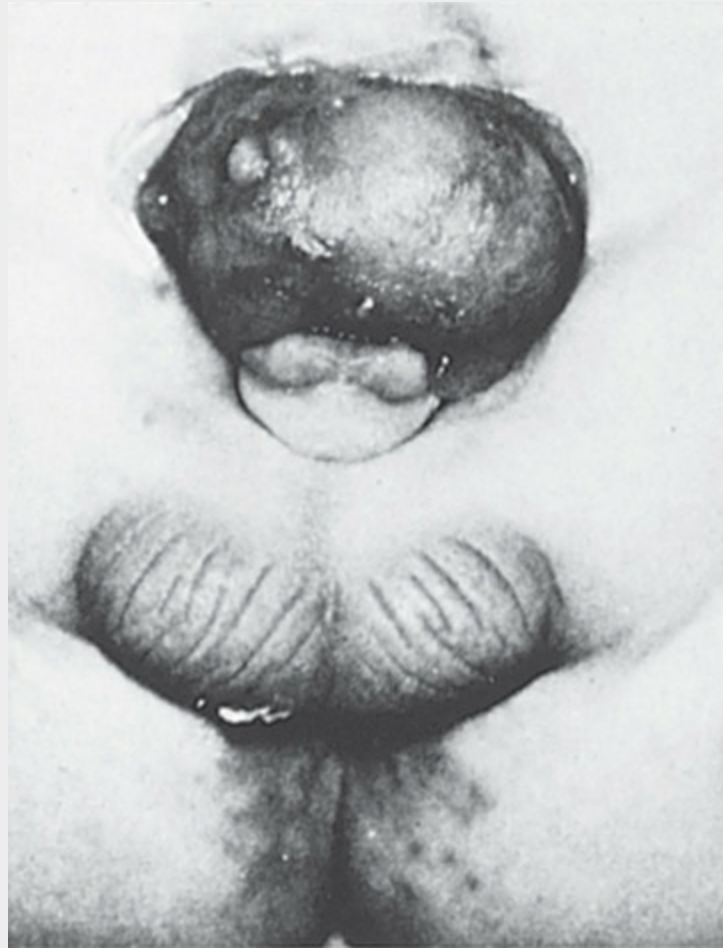


FIG. 16.20 Extrofia da bexiga em um menino, mostrando protrusão da parede posterior da bexiga, por meio de um defeito na parede abdominal inferior. Na base da bexiga aberta, está um pênis anormal, parcialmente bifido, com a uretra aberta (não mostrado) em sua superfície dorsal. Um escroto amplo e superficial está separado do pênis. (De Crowley LV: An introduction to clinical embryology, St. Louis, 1974, Mosby.)

Sistema Genital

O desenvolvimento do sistema genital é uma fase na diferenciação sexual em geral de um indivíduo (Fig. 16.21). A determinação sexual se inicia na fertilização, quando um cromossomo Y ou um cromossomo X adicional é unido ao cromossomo X já no zigoto. Esta fase representa a determinação genética do sexo. Embora o sexo genético do embrião seja determinado na fertilização, o sexo fenotípico não se manifesta totalmente até a 17ª semana de desenvolvimento. Antes deste tempo, o principal indicador morfológico do sexo do embrião é a presença ou a ausência da **cromatina sexual (corpo de Barr)** na mulher. O corpo de Barr é o resultado da inativação de um dos cromossomos X. Durante este estágio morfológicamente indiferente do desenvolvimento sexual, os gametas migram para o primórdio gonadal a partir do saco vitelino.

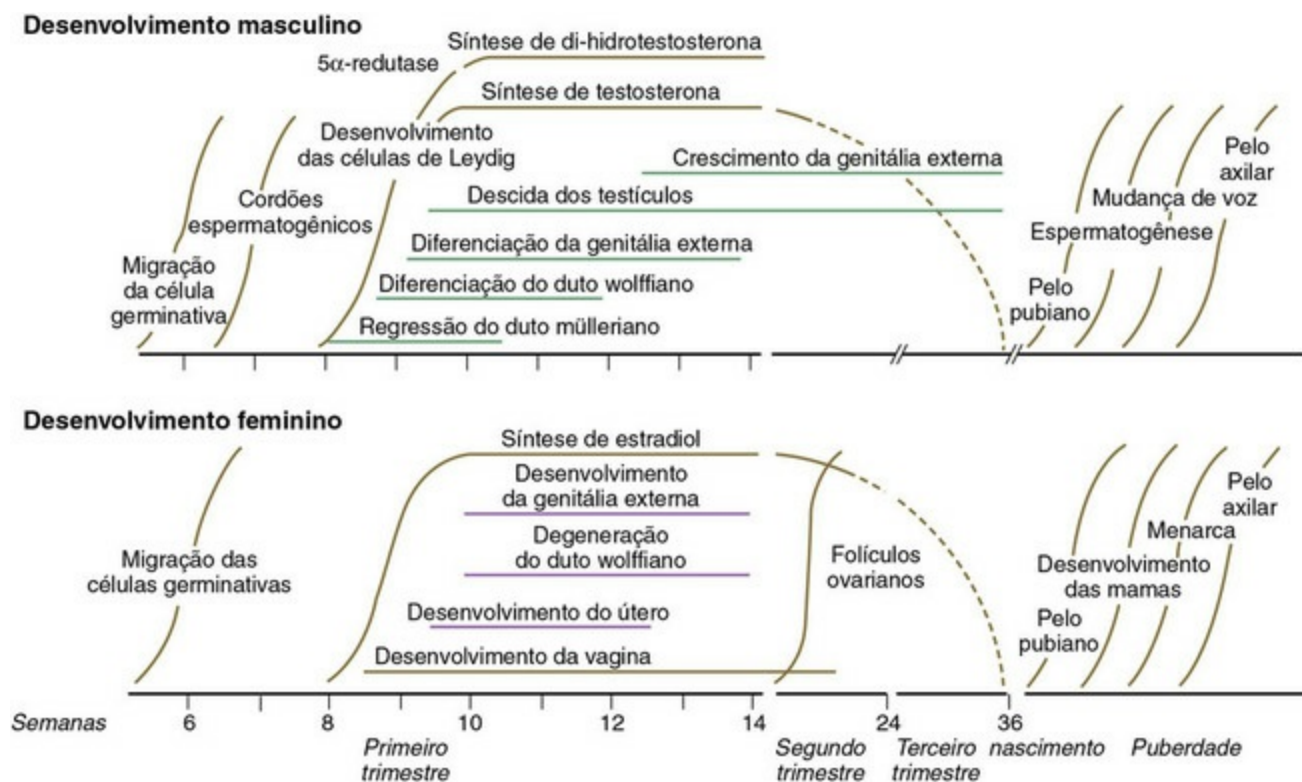


FIG. 16.21 Principais eventos da diferenciação sexual em embriões humanos masculinos e femininos.

A diferenciação fenotípica sexual é tradicionalmente considerada por começar pelas gônadas¹ e progredir por induções gonadais nos sistemas de dutos sexuais. Influências similares na diferenciação da genitália externa e, finalmente, no desenvolvimento das características sexuais secundárias (p. ex., configuração do corpo, mamas, padrões de pelo) completam os eventos que constituem o processo global de diferenciação sexual. Também ocorre a diferenciação sexual do cérebro, que apresenta influência sobre o comportamento.

Sob certas circunstâncias, o sexo genético de um indivíduo pode ser alterado devido a

fatores ambientais, de modo que o sexo genotípico e o sexo fenotípico não correspondem. Um importante princípio comum é que o desenvolvimento da masculinidade fenotípica requer a ação de substâncias produzidas pelos testículos. Na ausência de influências testiculares específicas ou da habilidade de responder a elas, temos como resultado um fenótipo feminino. Baseado nesta informação, o fenótipo feminino é considerado uma condição basal ou de omissão, que deve ser acionada por indutores masculinos para produzir um fenótipo masculino.

Determinação Genética do Sexo

Desde 1923, pesquisadores identificaram que os emparelhamentos dos cromossomos XX e XY representam a base genética para a feminilidade e masculinidade humana. Por muitas décadas, os cientistas acreditaram que a presença do cromossomo X era o fator determinante do sexo, mas em 1959, foi estabelecido que a diferença entre a masculinidade e a feminilidade nos humanos dependia da presença de um cromossomo Y. Apesar disso, a ligação entre o cromossomo Y e a determinação do testículo permanece obscura. Durante as décadas mais recentes foram sugeridos três candidatos para o **fator determinante do testículo**.

O primeiro foi o **antígeno H-Y**, um antígeno de menor histocompatibilidade presente nas células dos machos, mas não nas mulheres. O antígeno H-Y foi mapeado no braço longo do cromossomo Y humano. Este foi considerado ser o produto do gene determinante do testículo nos mamíferos. Em seguida, foi achada uma linhagem de camundongos (*Sxr*) que produzia machos na ausência do antígeno H-Y. Foi encontrado que os camundongos *Sxr* apresentavam permutação de uma região do cromossomo Y para o cromossomo X, mas a codificação do locus para o antígeno H-Y não foi incluída. Além disso, certos homens fenotipicamente masculinos com um genótipo XX revelaram ausência do material genético para o antígeno H-Y.

O próximo candidato foi um locus no braço curto do cromossomo Y chamado de gene *zinc finger Y* (*ZFY*). Com técnicas de hibridização do DNA, este gene foi achado nos homens XX e em camundongos em que pequenos pedaços dos cromossomos X e Y foram trocados durante o *crossing-over* na meiose. Em oposição, este gene foi perdido em algumas raras mulheres XY. Certos homens XX foram encontrados sem este gene, assim como outros casos raros de anomalias da diferenciação sexual não mostraram correspondência entre fenótipo sexual e a presença ou ausência esperada do gene *ZFY*.

O candidato mais recente para o gene determinante do testículo é chamado de *Sry*, um membro da família de fatores de transcrição *Sox* e, provavelmente, um derivado evolucionário do *Sox-3*; também localizado dentro de uma região de 35 kb no braço curto do cromossomo Y (**Fig. 16.22**). O gene *Sry* codifica uma proteína não histona com 223 aminoácidos pertencente à família de proteínas que apresenta uma região altamente conservada de 79 aminoácidos ligados ao DNA chamada de caixa de **grupo de alta mobilidade**. Após a clonagem deste gene, ele foi detectado em muitos casos de inversão de sexo, incluindo homens XX sem o gene *ZFY*. O gene *Sry* no cromossomo Y humano está localizado próximo à região homóloga, tornando, assim, este gene susceptível à

translocação para o cromossomo X.

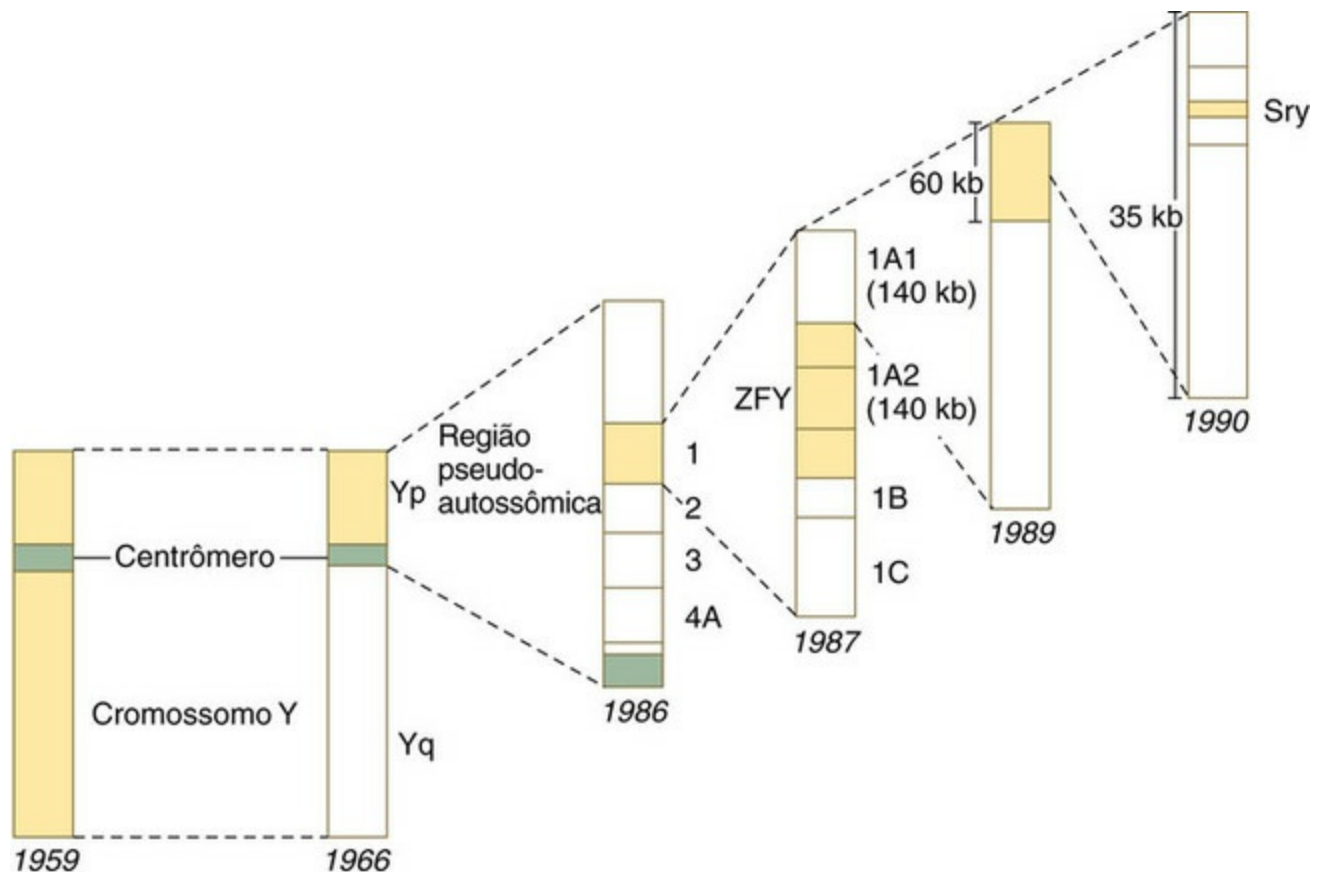


FIG. 16.22 A história do progresso da localização do gene determinante do sexo no cromossomo Y. (Adaptado de Sultan C e colaboradores: SRY and male sex determination, Horm Res 36:1-3, 1991.)

O gene *Sry* também está ausente em uma linhagem de camundongos XY que são fenotipicamente fêmeas. A evidência experimental adicional consistiu na produção de camundongos transgênicos com a inserção de um fragmento de 14 kb do cromossomo Y contendo o gene *Sry*. Muitos dos camundongos transgênicos XX desenvolveram um fenótipo masculinizado com testículos normais e comportamento masculino. Estudos de hibridização *in situ* em camundongos mostraram que a expressão do gene *Sry* ocorre no tecido gonadal dos machos no momento da determinação do sexo, mas não é expresso nas gônadas dos embriões de fêmeas.

Especificação das Células Germinativas, Migração para as Gônadas e Entrada em Meiose

O aparecimento inicial das células germinativas primordiais (CGP) no revestimento do saco vitelino e migração destas células para as gônadas nos embriões humanos são brevemente descritas no [Capítulo 1](#). Estudos descritivos e experimentais em camundongos mostraram que as CGP se originam no mesoderme extraembrionário derivado do epiblasto na extremidade posterior da linha primitiva. Em camundongo, apenas seis células precursoras se tornam capacitadas a se transformarem em CGP, em

resposta à BMP-2, BMP-4 e BMP-8b, que são secretadas próximo ao ectoderme extraembrionário. Estas células mantêm a pluripotência por expressar o Sox, Nanog e a Oct-4, em que estes genes conservam o estado indiferenciado dos blastômeros do embrião em clivagem (p. 42). Elas são protegidas pelo repressor transcricional **Blimp-1** de entrarem no programa de transcrição padrão, que direciona as células do epiblasto a se tornarem células somáticas.

Uma vez diferenciadas, as CGPs iniciam uma fase de migração ativa (ver Fig. 1.1), que primeiro as levam da base do alantoide para o futuro intestino posterior e, em uma segunda fase, do intestino posterior até o mesentério dorsal nas cristas urogenitais (**futuras gônadas**). Durante a fase migratória, as CGPs são protegidas de sofrerem apoptose pelas ações da **Nanos-3**, uma proteína evolutivamente conservada envolvida na manutenção da célula germinativa. Os estágios iniciais de migração das CGPs a certa distância das gônadas são realizados por movimentos ameboides das células em resposta a um permissivo substrato de matriz extracelular. Os deslocamentos teciduais através do crescimento diferencial da região posterior do embrião também podem contribuir. Durante a migração, muitas CGPs estão ligadas umas às outras através de longos processos citoplasmáticos. Como estas interconexões controlam a migração ou o estabelecimento destas células nas gônadas precisa ser determinado. Como as CGPs migram através do mesentério dorsal, elas proliferam em resposta a fatores mitogênicos, como o fator inibidor de leucemia e o **fator de aço** (ligante de Kit).

À medida que as células germinativas primordiais se aproximam das cristas genitais no final da quinta semana de desenvolvimento, elas podem ser influenciadas por fatores quimiotáticos secretados pelas gônadas recém-formadas. Tais influências foram mostradas por enxerto de tecidos embrionários (p. ex., intestino posterior, que contém células germinativas dispersas) na cavidade corporal de um embrião hospedeiro. As CGPs do enxerto tipicamente se concentram no lado do enxerto mais próximo das cristas genitais do hospedeiro ou, por vezes, migram para a crista genital do enxerto. Aproximadamente, 1.000 a 2.000 CGPs entram nas cristas genitais. Quando as CGPs penetram nas cristas genitais, seu comportamento migratório cessa e um novo conjunto de genes é ativado.

Após a entrada nas cristas genitais, as CGPs entram em meiose nas fêmeas, enquanto que, nos machos param na mitose. Inicialmente, as CGPs dos machos e das fêmeas são equivalentes e sob a influência do **Dzal** (Deletado na azoospermia), ambos progridem para uma fase competente da meiose (Fig. 16.23). Neste ponto, diferentes ambientes nas gônadas femininas e masculinas exercem um efeito profundo nas CGPs. Nas gônadas femininas é achado o **ácido retinoico**, produzido nos túbulos do mesonefro adjacente. Trabalhando através do **Stra-8**, que é necessário para a replicação pré-meiótica do DNA, o ácido retinoico estimula as CGPs a entrarem no ciclo da meiose. Na gônada masculina, a ação do **Cyp26b1** sobre a enzima citocromo P450 cataboliza o ácido retinoico derivado do mesonefro em metabólitos inativos. Esta ação, juntamente com a atividade antimeiótica do **Nanos-2** nas células germinativas, impede a entrada das CGPs em meiose. Ao invés disso, elas ficam retidas na fase G_0 do ciclo meiótico, onde permanecem até o nascimento. Se o Cyp26b1 é inativado, as CGPs masculinas, assim como seus homólogos

femininos, também são impulsionados para a meiose. A gônada feminina suprime a formação de ambos os fatores inibidores da meiose (Cyp26b1 e Nanos-2).

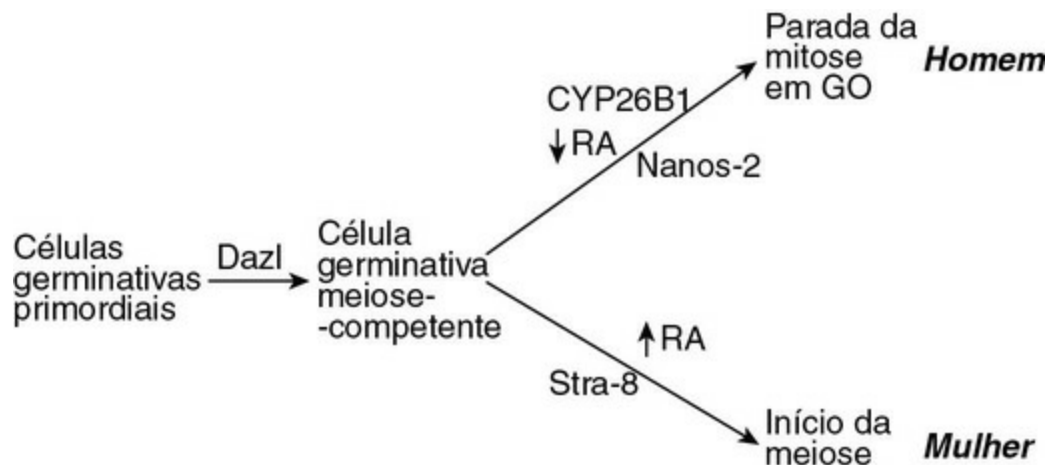


FIG. 16.23 Esquema mostrando o efeito da exposição a diferentes concentrações de ácido retinoico (AR) sobre destino das células germinativas primordiais nos homens e nas mulheres.

Quando na gônada, para as CGPs se desenvolverem em gametas femininos ou masculinos, elas dependem do ambiente das células somáticas na gônada, não da sua própria herança genética. As CGPs XY começam a se desenvolver nos zigotos se elas forem transplantadas para uma gônada feminina e as CGPs XX começam a formar espermatozoides, se elas forem transplantadas para uma gônada masculina.

Algumas CGPs seguem vias migratórias inapropriadas que as levam a se instalarem em locais extragonadais. Estas células normalmente começam a se desenvolver como ovogônias, independentemente do genótipo e, então, elas degeneram. Raramente, entretanto, as CGPs persistem em regiões ectópicas, como no mediastino ou na região sacrococcígea e, por fim, podem dar origem a teratomas ([Capítulo 1](#)).

Estabelecimento do Sexo Gonadal

Origem das Gônadas e do Córtex da Adrenal

As gônadas surgem de uma região alongada do mesoderme esteroidogênico, ao longo da borda ventromedial do mesonefro. As células da porção cranial desta região se condensam para formar o **primórdio adrenocortical** e as células da porção caudal se tornam as **cristas genitais**, que são identificáveis na metade da quinta semana de gestação. As cristas genitais iniciais consistem em duas populações principais de células: uma derivada do **epitélio celômico** e a outra proveniente da **crista mesonéfrica**.

Um dos primeiros genes necessários para o desenvolvimento das gônadas é o **WT-1**, expresso em todo o mesoderme intermediário e, como discutido anteriormente ([p. 376](#)), é importante na formação inicial do rim (ver [Fig. 16.3](#)). O **fator esteroidogênico-1 (SF-1)** é expresso no início da gônada indiferenciada e no córtex da adrenal em desenvolvimento. A SF-1 está, aparentemente, mais envolvida com as células somáticas da gônada inicial do que com as CGPs. De acordo com sua associação aos órgãos endócrinos, o SF-1 também é

expressado nas células da hipófise e do hipotálamo. Outro gene importante envolvido na fase inicial do desenvolvimento gonadal é o *Lim-1*. Conforme observado anteriormente neste texto (ver [Fig. 5.9](#)), a ausência da expressão do *Lim-1* resulta na não formação da cabeça anterior; além disso, os rins e as gônadas não se formam.

Nos humanos, o **primórdio adrenocortical** aparece durante a quarta semana como espessamentos do mesotélio celômico na extremidade cranial da crista genital. Por volta de oito semanas de gestação, o primórdio está localizado no polo cranial do mesonefro. Conforme as células da crista neural migram para o interior da glândula adrenal, uma cápsula se forma em torno desta. O córtex começa a se diferenciar em uma zona interna, que secreta precursores esteroides para o estradiol derivado da placenta, que é essencial para a manutenção da gravidez. Uma zona externa se forma abaixo da cápsula e no centro, as células da crista neural se diferenciam em células medulares da adrenal, talvez sob influência do ambiente cortical.

Diferenciação dos Testículos

Quando as cristas genitais surgem, elas são morfologicamente indistinguíveis nos machos e nas fêmeas (estágio indiferenciado). O princípio geral sobre a diferenciação gonadal é que sob a influência do gene *Sry* (fator determinante do testículo) no cromossomo Y, a gônada indiferenciada se diferencia em um testículo ([Fig. 16.24](#)). Na ausência de expressão dos produtos deste gene, a gônada, mais tarde, se diferencia em um ovário.

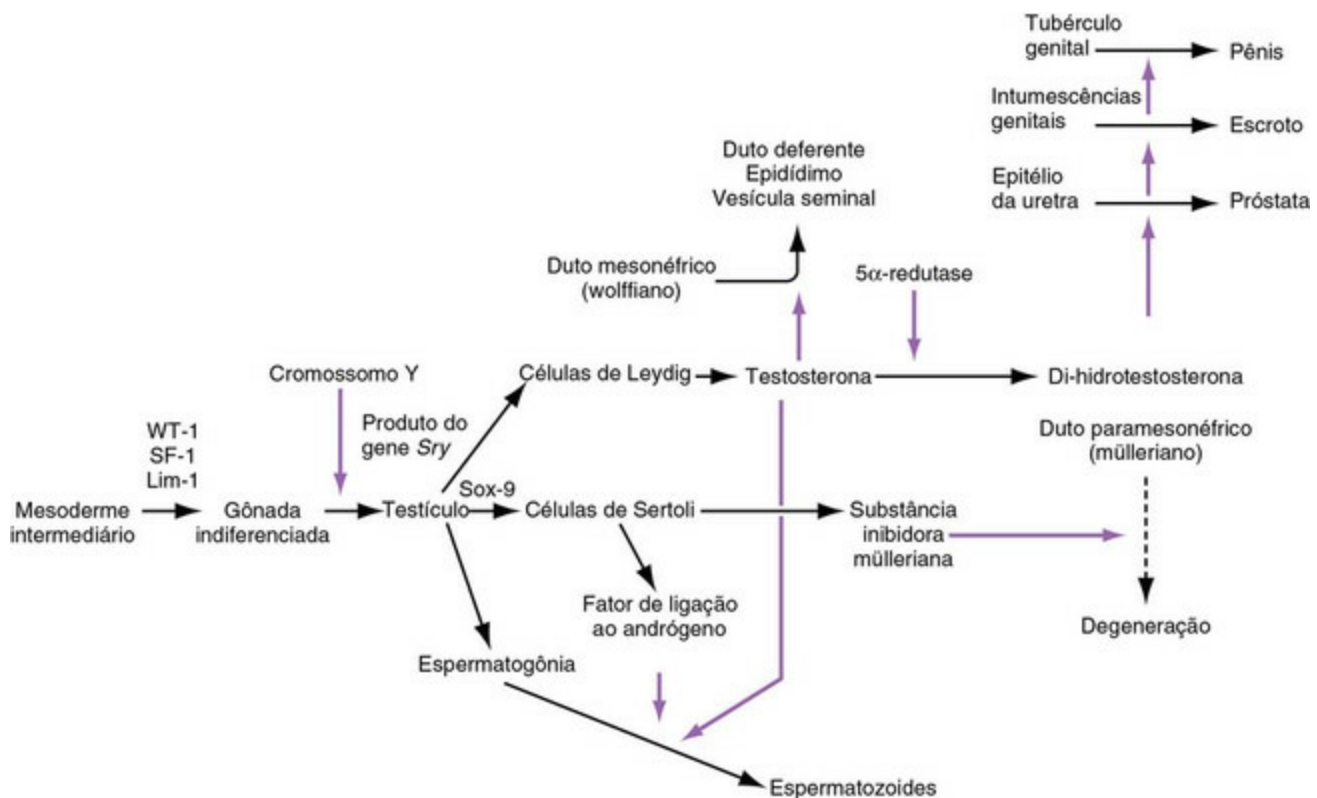


FIG. 16.24 Diferenciação do fenótipo masculino.

Nos homens, as transcrições do gene *Sry* são detectadas na crista genital apenas no

início da diferenciação do testículo. Tanto a expressão do gene *Sry* quanto a posterior diferenciação do testículo não dependem da presença das células germinativas. Os genes determinantes do sexo atuam na porção somática do testículo e não nas células germinativas. Nos homens, o *Sry* estimula a expressão do **Sox-9**, que inicia a via de diferenciação das células estromais indiferenciadas em células de Sertoli. O Sox-9 estimula a atividade do FGF-9, que reforça a atividade do Sox-9 (ver [Fig. 16.27](#)).

O tempo é importante na diferenciação dos testículos. Os testículos se desenvolvem mais rapidamente do que os ovários. Os precursores das células de Sertoli devem estar preparados para receberem os sinais genéticos (**Sox-9**) referentes à diferenciação testicular por um determinado período de tempo. Não ocorrendo este evento, as CGPs começam a sofrer meiose, e a gônada se diferencia em ovário. A diferenciação inicial dos testículos também parece depender de um sinal vindo do mesonefro, possivelmente, o WT-1. Na ausência do mesonefro, as estruturas internas (cordões testiculares) se diferenciam deficientemente.

A morfologia da diferenciação inicial das gônadas tem sido controversa, com vários cenários propostos de linhagens e interações celulares. De acordo com a evidência morfológica mais recente, as cristas genitais primeiro aparecem na linha média na quinta semana pela proliferação das **células epiteliais celômicas** ao longo do limite mediano do mesonefro ([Fig. 16.25](#)). No final da quinta semana, as CGPs entram na crista genital inicial e o epitélio celômico envia pequenas projeções epiteliais em direção ao interior da gônada. No início da sexta semana, sob a influência do fator de transcrição Sox-9, um conjunto de **cordões sexuais primitivos** se formam na crista genital e as CGPs migram para o interior destes cordões. Os cordões sexuais primitivos são divididos um do outro por células endoteliais que cresceram no interior da crista gonadal, provavelmente, a partir do mesonefro. Os cordões são, então, circundados por uma fina camada de células mioides de origem local. As células mioides, que no adulto se contraem e auxiliam no deslocamento dos espermatozoides em desenvolvimento ao longo dos túbulos seminíferos, não apresentam um equivalente no ovário. Ainda não está claro como muitos tipos celulares migram para a gônada a partir do mesonefro, e se assim for, qual é a natureza do estímulo para a migração destas células. O tecido ovariano não atrai estas células.

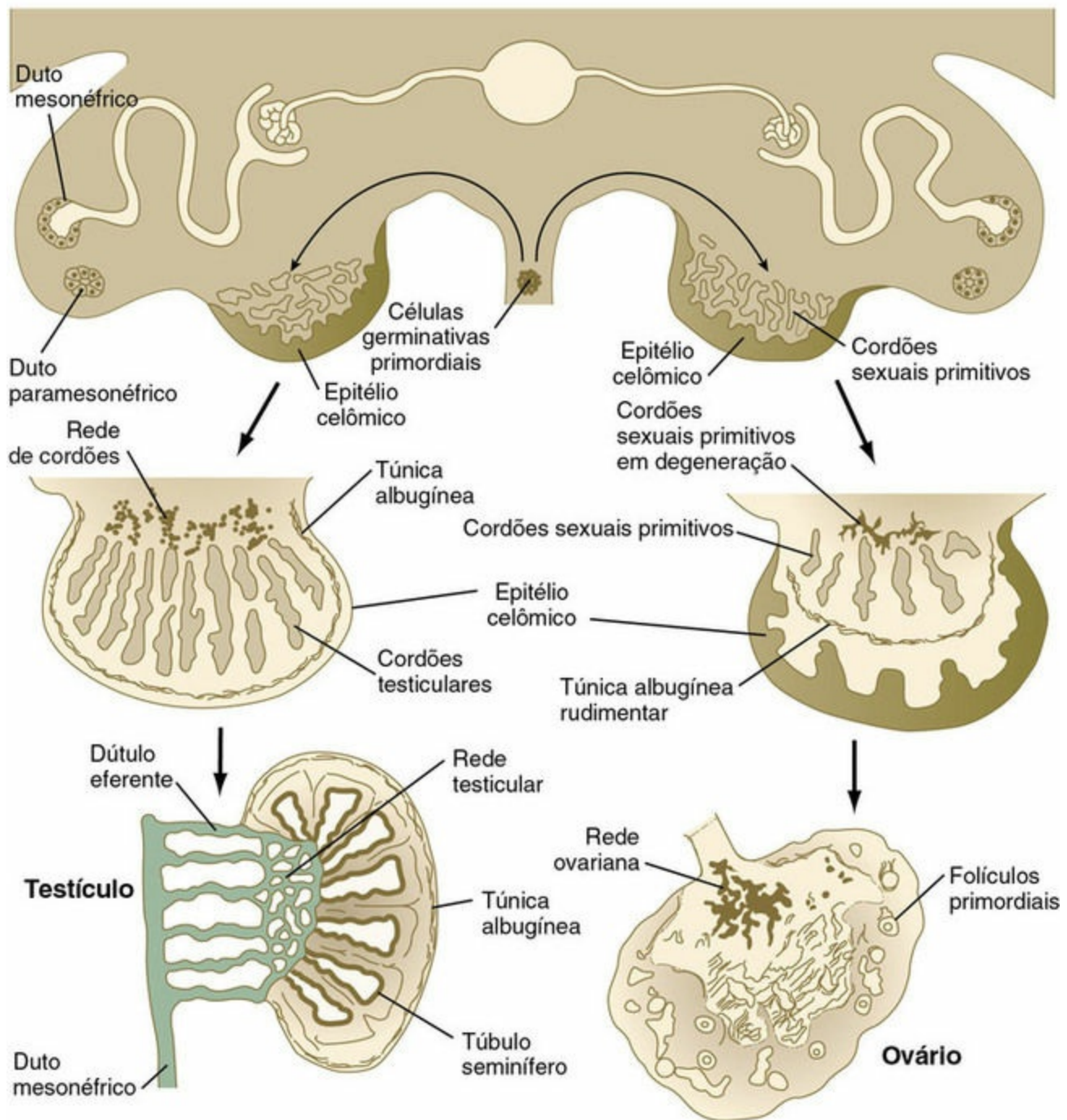


FIG. 16.25 Morfologia da diferenciação gonadal.

No final da sexta semana de gestação, os testículos já mostram evidência de diferenciação. Os cordões sexuais primitivos aumentam e estão mais bem definidos, e suas células são cogitadas a representar os precursores das células de Sertoli ([Quadro 16.1](#)). Conforme os cordões sexuais se diferenciam, eles são separados do epitélio de superfície (epitélio germinativo) por uma camada densa de tecido conjuntivo chamada de **túnica albugínea**. As porções mais profundas dos cordões sexuais testiculares estão em contato com o quinto ao décimo segundo conjuntos de túbulos mesonéfricos. As porções periféricas dos cordões sexuais testiculares formam os **túbulos seminíferos**, e as porções internas se tornam estruturas semelhantes a malhas e, por fim, formam a **rede testicular**. A rede testicular, finalmente, se une aos **túbulos eferentes**, que são derivados dos túbulos mesonéfricos.

Quadro 16.1 Funções das Células de Sertoli na Diferenciação Sexual Masculina

1. Induzem a migração das células mesenquimais (células endoteliais) do mesonefro para o testículo
2. Emitem sinais que inibem a entrada das células germinativas masculinas na meiose
3. Emitem sinais que induzem a diferenciação das células de Leydig, que secretam testosterona
4. Secretam a substância inibidora mülleriana
5. Secretam o fator de ligação ao andrógeno

Nos dois primeiros meses de desenvolvimento, as **células de Leydig** ainda não são identificáveis no testículo embrionário. Além disso, as células esteroideogênicas locais surgem da crista genital. Os precursores da célula de Leydig podem migrar para os testículos a partir dos mesonefros (**Tabela 16.1**). Estas células se tornam reconhecíveis durante a oitava semana e logo começam a sintetizar hormônios androgênicos (testosterona e androstenediona). Esta atividade endócrina é importante devido à diferenciação do sistema de dutos sexuais masculinos e a genitália externa depender de hormônios sexuais secretados pelos testículos fetais. As células de Leydig fetais secretam seus produtos hormonais apenas no período em que ocorre a diferenciação dos dutos genitais sensíveis a hormônios (9 a 14 semanas). Após 17 ou 18 semanas, as células de Leydig fetais gradualmente involuem e não reaparecem até a puberdade, quando elas estimulam a espermatogênese. As células de Leydig fetais podem ser vistas como uma isoforma celular que, mais tarde, é substituída pela forma adulta definitiva destas células. Por volta da oitava semana, as células de Sertoli embrionárias produzem a **substância inibidora mülleriana** (p. 394), que também desempenha uma função importante na formação do sistema de dutos sexuais por promover a involução dos precursores dos dutos genitais femininos.

Tabela 16.1
Origens dos Componentes Celulares das Gônadas Embrionárias

Local de Origem	Testículo	Ovário
Células germinativas primordiais	Espermatogônia	Ovogônia
Crista genital	Células de Leydig* Células mioides peritubulares Células de Sertoli* Células de Leydig*	Células da teca — Células granulosas foliculares Células da teca Células
Epitélio celômico	Células de Sertoli* Células de Leydig*	Células granulosas foliculares Células da teca
Mesonefro	Células de Sertoli* Células de Leydig* Células endoteliais vasculares Rede testicular	Células granulosas foliculares Células da teca ?? Rede ovariana

Durante o final do período embrionário e o período fetal, e após o nascimento, as CGPs nos testículos se dividem lentamente por mitose, porém as células de Sertoli fetais são insensíveis aos andrógenos e não amadurecem. Sugere-se que as células de Sertoli

secretam um **fator inibidor da meiose**, entretanto, tal fator não foi isolado ou caracterizado. As células germinativas embrionárias masculinas também estão protegidas dos efeitos indutores do ácido retinoico na meiose, por sua localização profunda no interior dos cordões testiculares. O ambiente testicular não se torna favorável para a meiose e a espermatogênese até a puberdade.

Diferenciação dos Ovários

Apesar de estudos científicos consideráveis, os fatores que levam à diferenciação dos ovários permanecem pouco esclarecidos. De acordo com uma hipótese, os sinais do **Wnt-4** e do **Rspo-1** reprimem a expressão do FGF-9, levando, então, a uma redução do Sox-9. Esta redução inibe o desenvolvimento do testículo e leva à formação de um ovário. Ao contrário dos testículos, a presença de células germinativas viáveis é essencial para a diferenciação ovariana. Se as CGPs não alcançam as cristas genitais, ou se elas são anormais (p. ex., XO) e degeneram, a gônada regride, resultando em **ovários rudimentares** (ovários vestigiais).

Após a entrada das CGPs no futuro ovário, elas permanecem concentradas na periferia da região cortical ou próximas do limite corticomedular. Semelhante aos testículos, o ovário apresenta cordões sexuais primitivos na região medular, porém estes não são bem desenvolvidos como os cordões sexuais dos testículos. A origem das células que formam os folículos ovarianos não foi estabelecida. Três locais de origem foram propostos para as células epiteliais foliculares: (1) o epitélio celômico (cordões sexuais secundários), (2) os cordões sexuais primitivos de origem mesonéfrica e (3) o estroma da própria crista genital. Logo após a chegada das CGPs na gônada, aglomerados destas células na região medular se tornam parcialmente circundadas pelas células foliculares e assumem a forma de **ninhos celulares**. As CGPs, agora devidamente chamadas de **ovogônias**, se proliferam brevemente por mitose até que, sob a influência do **ácido retinoico**, entram na prófase da primeira divisão meiótica. O ácido retinoico, produzido nos mesonefros (ver anteriormente), provavelmente, está associado à **rede ovariana** derivada do mesonefro, localizada na medula do ovário. Em torno da 22ª semana, as ovogônias da região cortical também entram em meiose. No período fetal, as ovogônias, agora chamadas de **ovócitos**, se separam dos ninhos celulares e se tornam individualmente associadas às células foliculares para formar os **folículos primordiais** (ver [Fig. 1.5](#)). Os ovócitos continuam em meiose até alcançarem o estágio de diplóteno na prófase da primeira divisão meiótica. A meiose é, então, interrompida e os ovócitos permanecem neste estágio até o bloqueio ser removido. Nos adultos, este evento ocorre nos ovócitos individuais apenas alguns dias antes da ovulação. Nas mulheres em pré-menopausa, 50 anos podem ter decorrido desde que estes ovócitos entraram no bloqueio meiótico na vida embrionária.

No ovário fetal, uma discreta túnica albugínea se forma na junção corticomedular. O córtex do ovário é o componente dominante e contém a maioria dos ovócitos. A medula compreende o tecido conjuntivo e os vasos sanguíneos que são derivados dos mesonefros. O testículo é caracterizado por uma dominância do componente medular localizado dentro de uma túnica albugínea proeminente.

O ovário em desenvolvimento não mantém conexão com o mesonefro. Normalmente,

os túbulos mesonéfricos no embrião feminino degeneraram, deixando apenas alguns remanescentes (**Tabela 16.2**).

Tabela 16.2
Homólogos nos Sistemas Urogenitais Masculino e Feminino

Estrutura Indiferenciada	Derivado Masculino	Derivado Feminino
Crista genital	Testículo	Ovário
Células germinativas primordiais	Espermatozoides	Ovulos
Cordões sexuais	Túbulos seminíferos (células de Sertoli)	Células foliculares (granulosas)
Túbulos mesonéfricos	Dútilos eferentes Paradídimo	Oóforo Paraoóforo
Dutos mesonéfricos (wolfiano)	Apêndice do epidídimo Duto epididimário Duto deferente Duto ejaculatório Vesículas seminais	Apêndice do ovário Duto de Gartner
Ligamentos mesonéfricos	Gubernáculo Testicular	Ligamento redondo do ovário Ligamento redondo do útero
Dutos paramesonéfricos (mülleriano)	Apêndice do testículo Utrículo prostático	Tubas uterinas Útero Parte superior da vagina
Seio urogenital definitivo (parte inferior)	Uretra peniana Glândulas bulbouretras	Parte inferior da vagina Vestíbulo vaginal
Seio urogenital inicial (parte superior)	Bexiga urinária Uretra prostática Glândula prostática	Bexiga urinária Uretra Glândulas de Skene
Tubérculo genital	Pênis	Clitóris
Pregas genitais	Assoalho da uretra peniana	Pequenos lábios
Intumescências genitais	Escroto	Grandes lábios

Sistema de Dutos Sexuais

Semelhante às gônadas, os dutos sexuais passam por um estágio indiferenciado inicial. Como os testículos fetais começam a funcionar, os produtos de suas secreções atuam nos dutos indiferenciados, promovendo o desenvolvimento de alguns componentes do sistema de dutos e a regressão de outros. Nas mulheres, a ausência dos produtos secretados pelos testículos resulta na preservação das estruturas que regrediram nos homens e a regressão de componentes que persistiram nos mesmos.

Sistema de Dutos Sexuais Indiferenciados

O sistema de dutos sexuais indiferenciados consiste nos **dutos mesonéfricos (wolffianos)** e nos **dutos paramesonéfricos (müllerianos)** ([Fig. 16.26](#)). Os dutos paramesonéfricos aparecem entre 44 e 48 dias de gestação como invaginações longitudinais do mesotélio celômico, ao longo da crista mesonéfrica, lateralmente aos dutos mesonéfricos. Surgindo de estruturas espessadas semelhantes a um placóide, as invaginações, que assumem a forma de cordões semelhantes a um epitélio, se estendem em direção aos dutos mesonéfricos, sob a influência do Wnt-4 produzido pelos mesonefros. Quando associadas aos dutos mesonéfricos, as extremidades dos dutos paramesonéfricos formam um centro proliferativo e dependem do sinal do *Wnt-9b* vindo dos dutos mesonéfricos para seu avanço caudal contínuo em direção ao seio urogenital. Se os dutos mesonéfricos são interrompidos, os dutos paramesonéfricos em alongamento caudal não se estendem além das extremidades cortadas. Os ductos paramesonéfricos não desenvolvem um lúmen verdadeiro até que eles tenham se conectado ao seio urogenital. A extremidade cranial de cada duto paramesonéfrico se abre na cavidade celômica como uma estrutura em forma de funil. O destino dos dutos genitais indiferenciados depende do sexo da gônada.

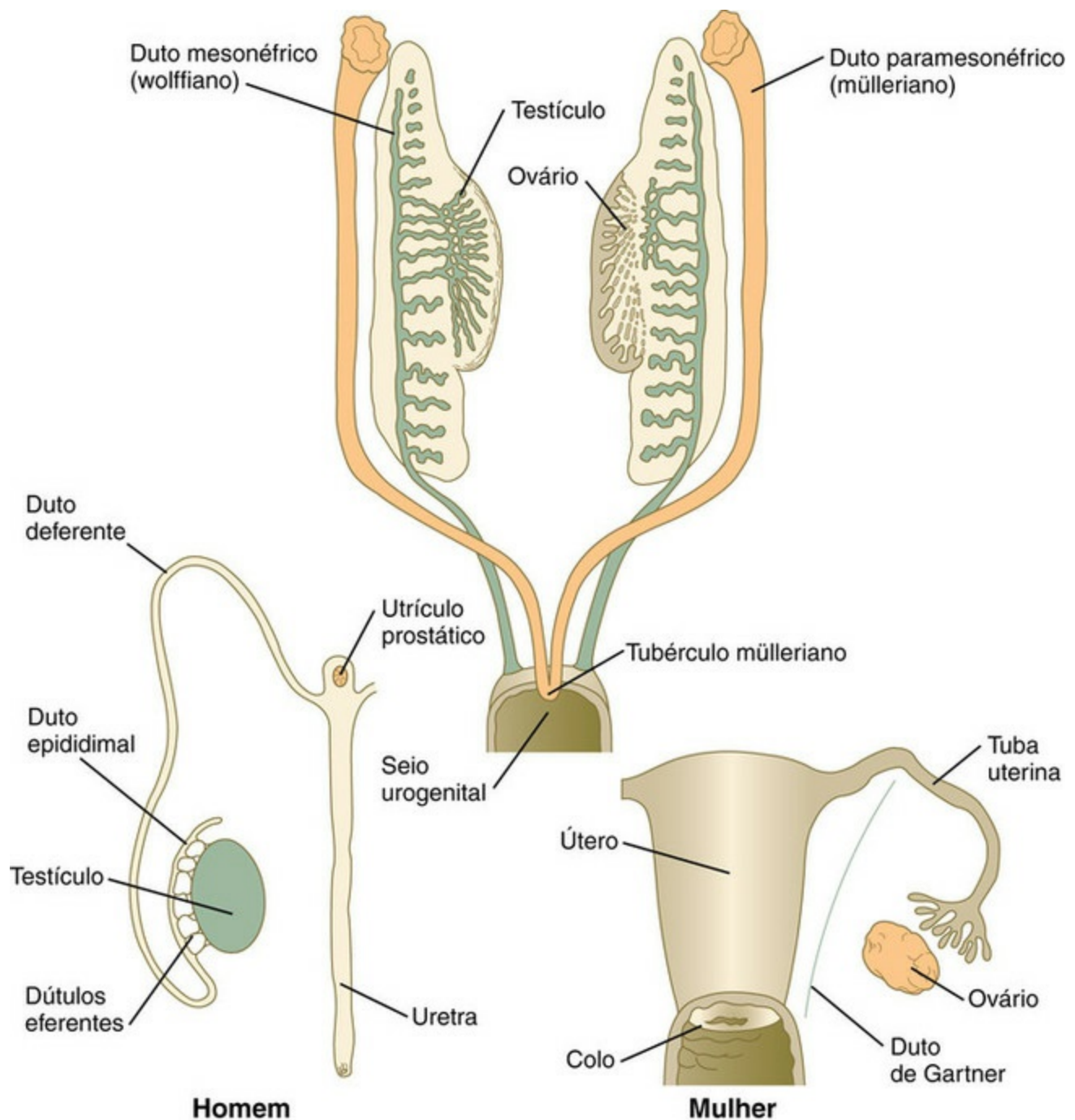


FIG. 16.26 Condição indiferenciada dos ductos genitais no embrião com aproximadamente seis semanas.

Sistema de Dutos Sexuais Masculinos

O desenvolvimento do sistema de ductos sexuais masculinos depende das secreções dos testículos. Sob a influência da **substância inibidora mülleriana** (ocasionalmente chamada de hormônio antimülleriano), uma glicoproteína da família do fator de crescimento transformante- β secretada pelas células de Sertoli nos testículos com oito semanas de gestação, os ductos paramesonéfricos degeneram, deixando apenas remanescentes das suas extremidades craniais e caudais ([Figs. 16.27 e 16.28](#); ver [Tabela 16.2](#)). Aparentemente, a substância inibidora mülleriana não afeta diretamente o epitélio dos ductos paramesonéfricos, porém afeta, preferencialmente, o mesênquima circundante. Estas células mesenquimais expressam um gene que codifica um receptor para a

serina/treonina quinase ligado à membrana, que se liga à substância inibidora mülleriana. Em seguida, as células mesenquimais circundantes induzem as células epiteliais do duto mülleriano a regredirem por apoptose, além de induzirem a transformação destas em mesênquima.

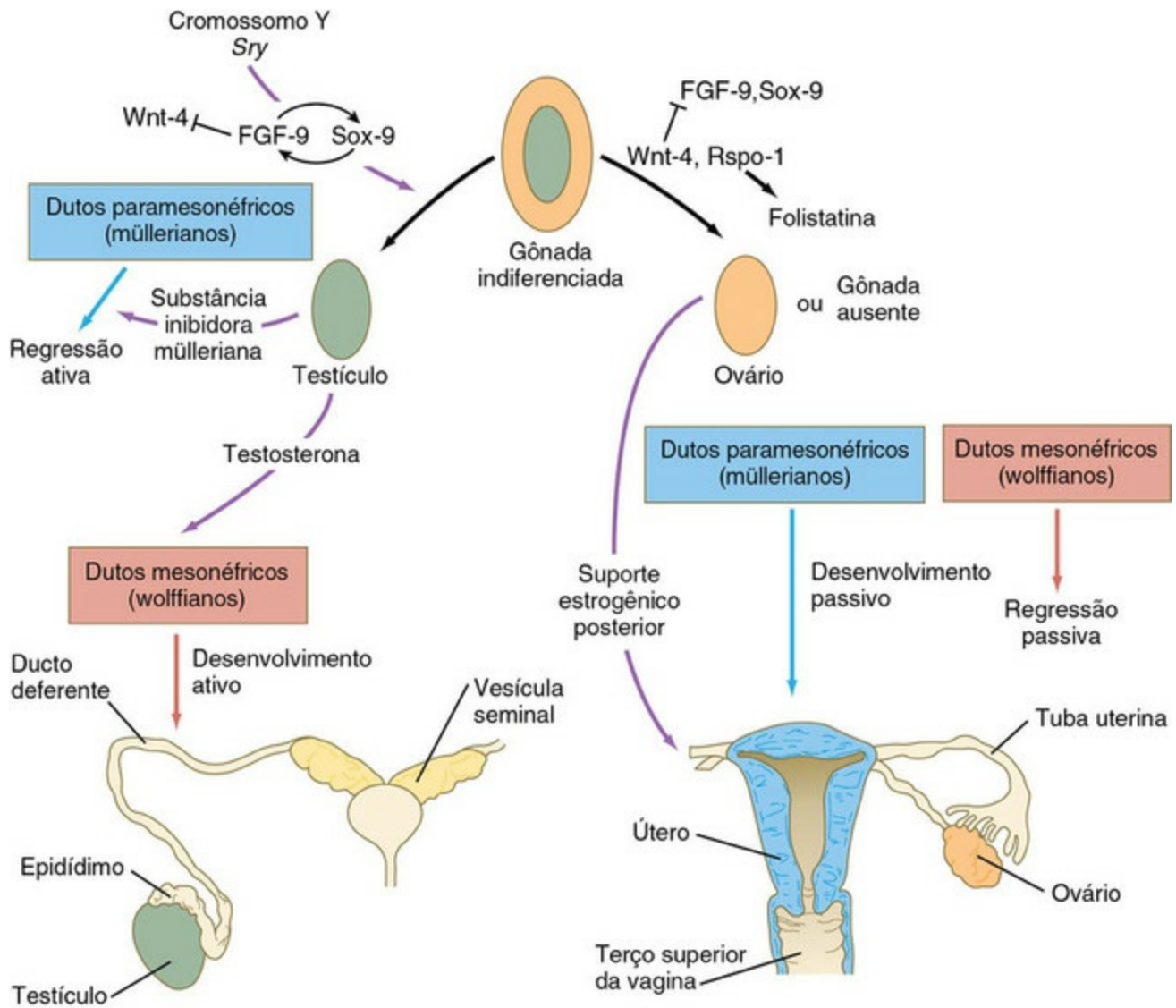


FIG. 16.27 Fatores envolvidos na diferenciação sexual do trato genital.

FGF, fator de crescimento fibroblástico. (Após Hutson JM e colaboradores: In Burger H, deKrester D, Eds: The testis, Ed 2, Nova York, 1989, Raven Press, pp 143-179.)

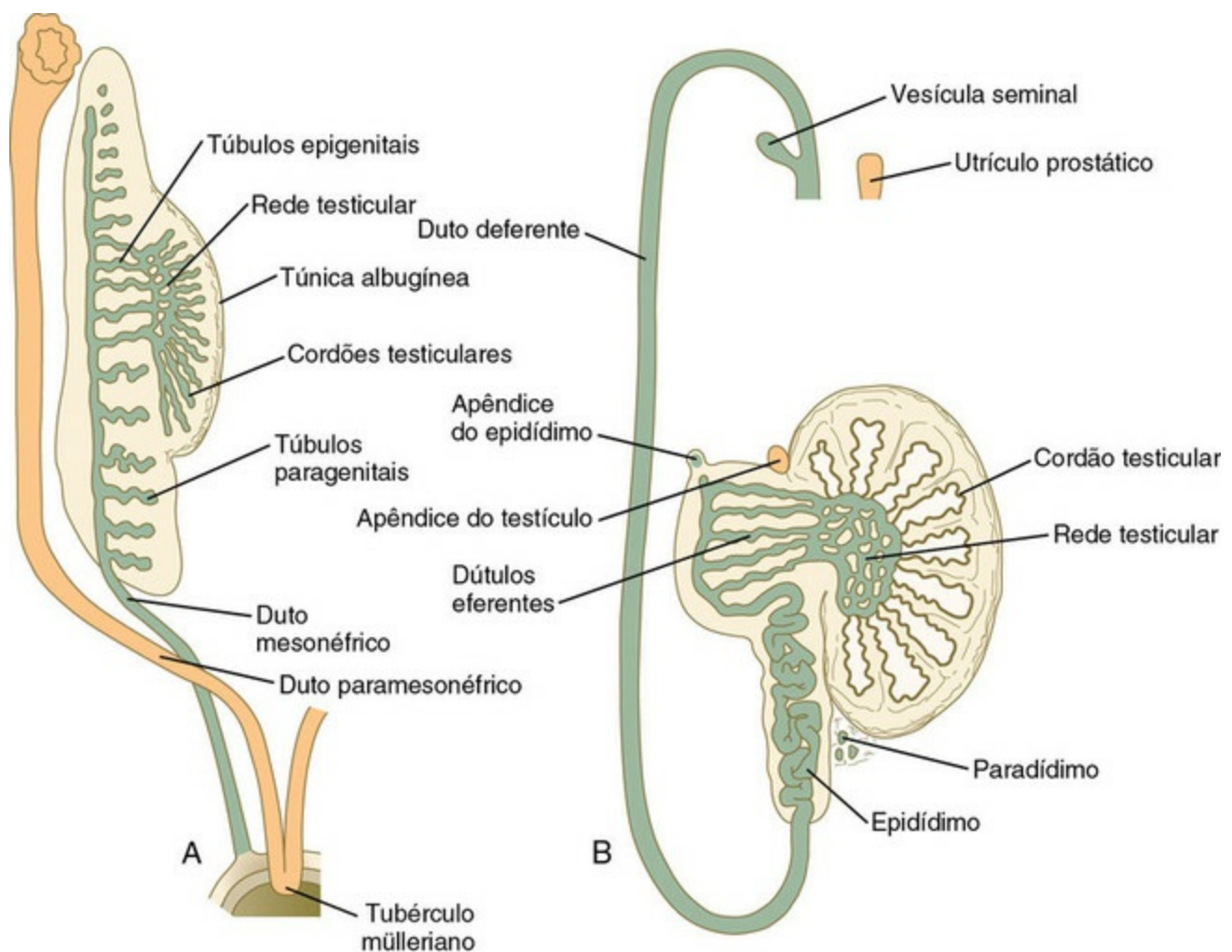


FIG. 16.28 Desenvolvimento do sistema de ductos genitais masculinos.
A, No final do segundo mês. **B**, No final do período fetal. (Adaptado de Sadler T: Langman's medical embryology, Ed 6, Baltimore, 1990, Williams & Wilkins.)

Dois sinais vindos das células de Sertoli, o *desert hedgehog* e o **fator de crescimento derivado de plaquetas**, estimulam a diferenciação das células de Leydig fetais, que, então, começam a secretar testosterona. Sob a influência da testosterona, os ductos mesonéfricos continuam a se desenvolver, apesar de os rins mesonéfricos estarem degenerando. Os ductos mesonéfricos se diferenciam em um **duto deferente** pareado, que constitui a via de transporte do espermatozoide desde testículo até a uretra. As porções dos túbulo mesonéfricos em degeneração podem persistir próximas ao testículo como o **paradidimo**. Os genes *Hox* desempenham uma função na especificação de várias regiões do trato reprodutor masculino. O **Hoxa-10** é expresso ao longo do ducto mesonéfrico, desde o epidídimo caudal até o ponto onde o ducto deferente se insere na uretra. Os mutantes para o *Hoxa-10* e o *Hoxa-11* apresentam uma transformação homeótica, que resulta na transformação parcial do ducto deferente em epidídimo.

Associado ao desenvolvimento do sistema de ductos genitais masculinos (duto deferente e uretra) observa-se a formação das glândulas sexuais acessórias masculinas: as **vesículas seminais**, a **próstata** e as **glândulas bulbouretrais** (Fig. 16.29). Estas glândulas surgem como evaginações epiteliais a partir de seus sistemas de ductos associados (as vesículas seminais a partir do ducto deferente e as outras a partir do seio urogenital, o precursor da uretra). Suas formações envolvem interações epitélio-mesenquimais

semelhantes às daquelas das outras glândulas. Além disso, estas glândulas dependem de estimulação andrógena para seu desenvolvimento. Especificamente, as células mesenquimais desenvolvem receptores andrógenos, que parecem ser os principais alvos dos hormônios andrógenos circulantes. (Neste estágio, as células epiteliais não apresentam receptores andrógenos.) Após estimulação pelos andrógenos, as células mesenquimais agem sobre o epitélio associado através de efeitos parácrinos locais de fatores de crescimento e induzem este epitélio a se diferenciar com características específicas de glândulas.

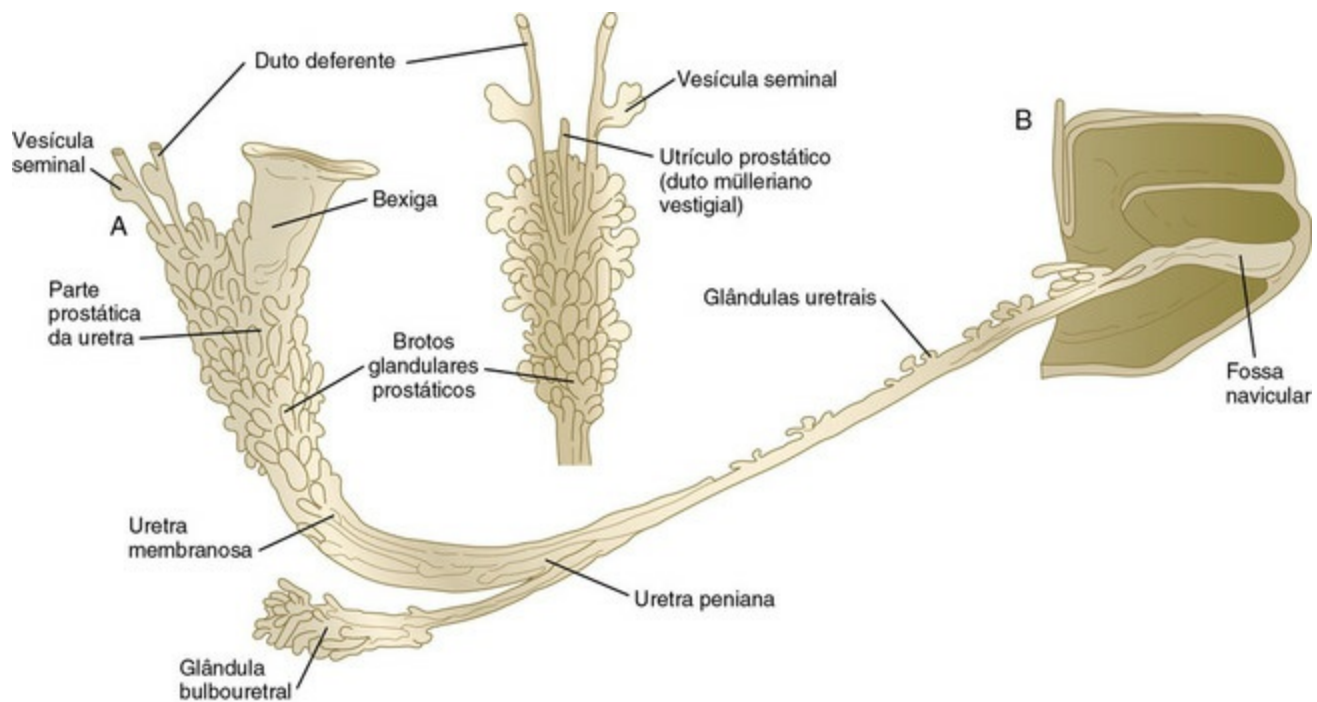


FIG. 16.29 Desenvolvimento da uretra e das glândulas sexuais acessórias masculinas em um embrião de aproximadamente 16 semanas.

A, Vista lateral. **B**, Vista dorsal da região prostática. (Após Didusch. De Johnson FP: J Urol 4:447-502, 1920.)

Na próstata em desenvolvimento, o mesênquima urogenital induz o surgimento de evaginações epiteliais a partir do endoderme do seio urogenital, logo abaixo da bexiga. A **di-hidrotestosterona** (ver posteriormente) atua através de receptores no mesênquima e a secreção resultante de **FGF-10** e do **fator de crescimento transformante- β 1** pelo mesênquima, regula a produção do **sonic hedgehog (shh)** no epitélio do seio urogenital. Em resposta à sinalização do shh e ao envolvimento do ácido retinoico, os dutos prostáticos começam a brotar do epitélio do seio urogenital. A extensão do brotamento é regulada pela ação inibitória do **BMP-4**, que é mais fortemente expresso lateralmente à área onde os dutos prostáticos começam a brotar. Em destaque a todas estas interações moleculares, temos a ação dos fatores de transcrição, **Hoxa-13** e **Hoxd-13**, que determinam a formação da próstata neste local. Mutantes nocautes para estes genes *Hox* mostram um número reduzido de dutos prostáticos. O epitélio prostático em desenvolvimento também induz o mesênquima circundante a se diferenciar em células musculares não estriadas.

Experimentos de recombinação tecidual, em que o mesoderme glandular de

camundongos com a **síndrome da feminização testicular** (carência dos receptores de testosterona, resultando na ausência de resposta a este hormônio) foi combinado com o epitélio normal mostrou que o componente mesodérmico do primórdio glandular é de alvo hormonal. Não ocorreu a diferenciação do epitélio. Em contraste, quando o mesoderme glandular normal foi combinado com o epitélio de animais com esta síndrome, o desenvolvimento ocorreu normalmente.

No embrião, os tecidos ao redor do seio urogenital sintetizam uma enzima (**5 α -redutase**) que converte a testosterona em di-hidrotestosterona. Através da ação de receptores apropriados para qualquer forma da testosterona, tecidos cruciais do trato reprodutor masculino são mantidos e crescem (**Fig. 16.30**).

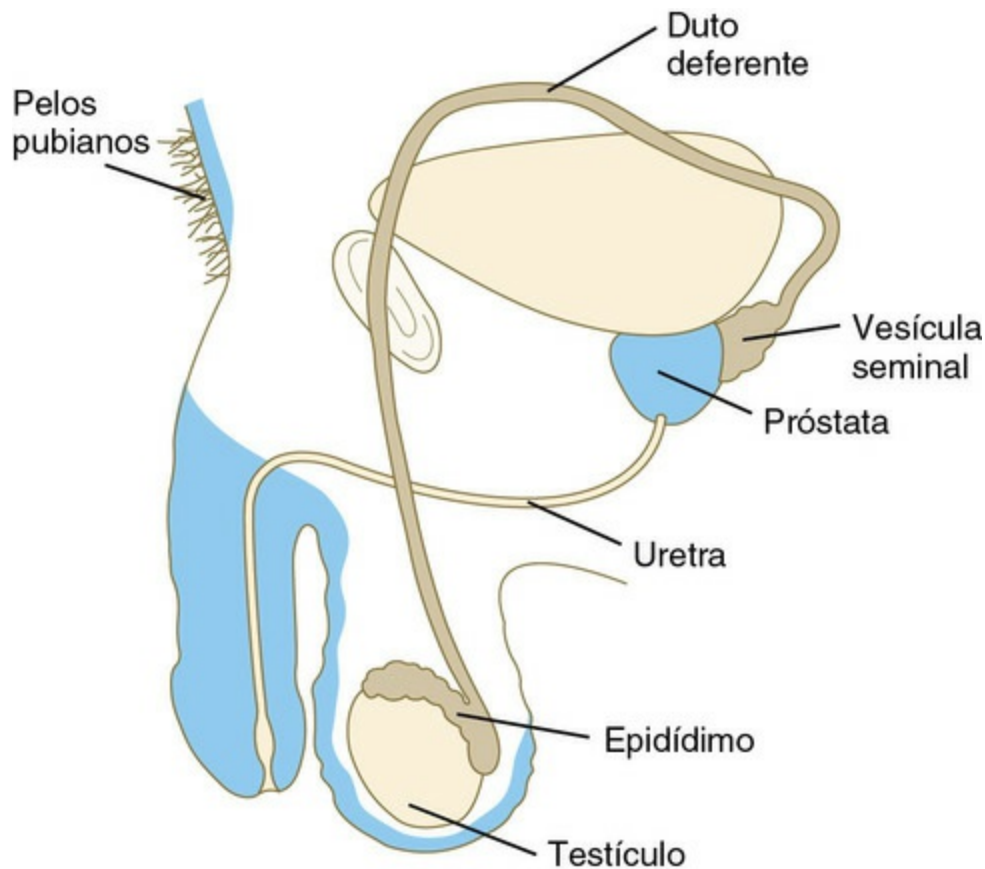


FIG. 16.30 Regiões do trato reprodutor masculino sensíveis à testosterona (*marrom*) e di-hidrotestosterona (*azul*).

Sistema de Dutos Sexuais Femininos

Se os ovários estão presentes, ou se as gônadas estão ausentes ou disgênicas, o sistema de dutos sexuais se diferencia em um fenótipo feminino. Na ausência da testosterona secretada pelos testículos, os dutos mesonéfricos regredem, deixando apenas estruturas rudimentares (ver **Tabela 16.2**). Em contraste, a ausência da substância inibidora mülleriana permite que os dutos (müllerianos) paramesonéfricos continuem a desenvolver as principais estruturas do trato genital feminino (**Fig. 16.31**).

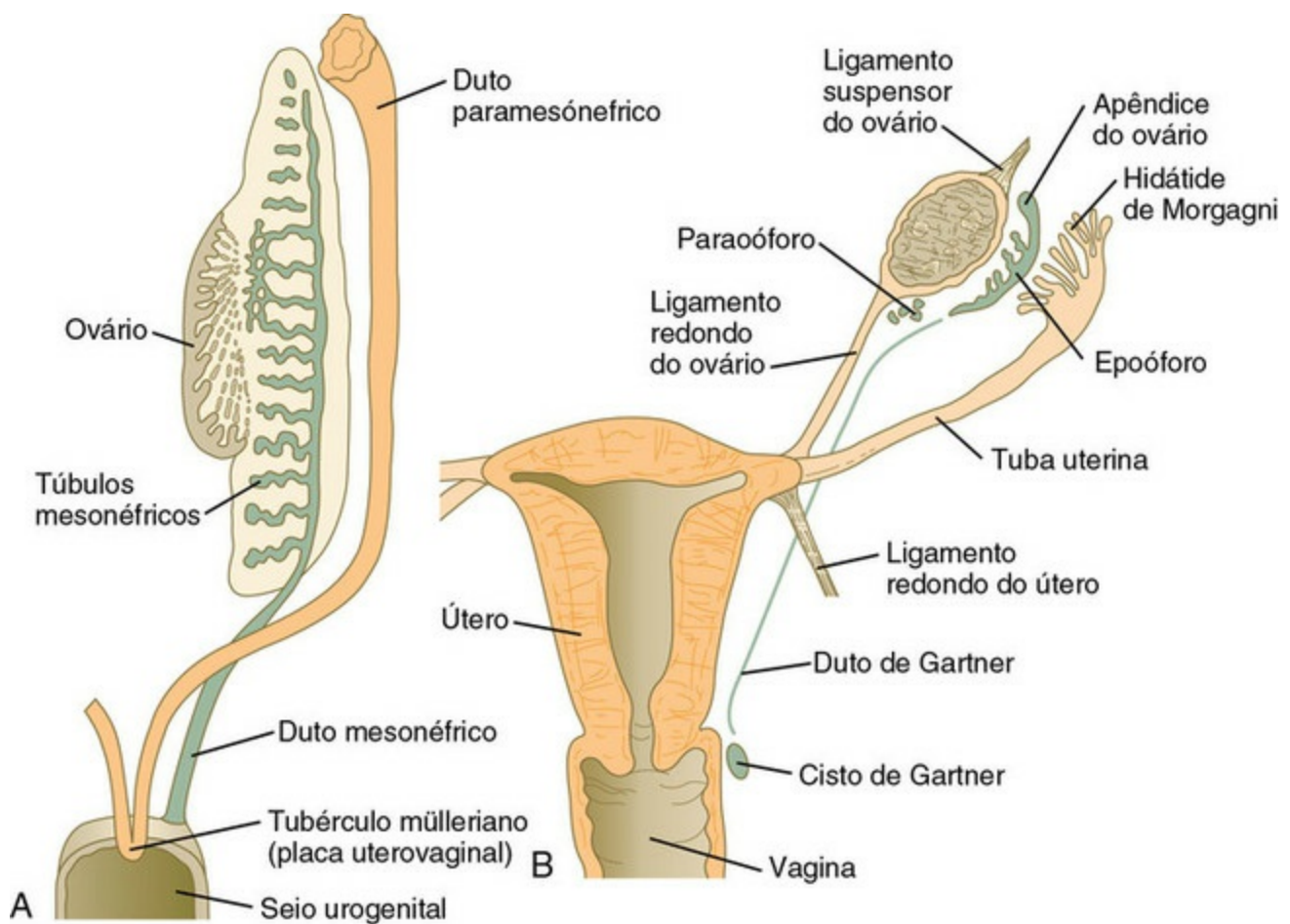


FIG. 16.31 Desenvolvimento do sistema de dutos genitais femininos.

A, No final do segundo mês. **B**, Condição madura. (Adaptado de Sadler T: Langman's medical embryology, ed 6, Baltimore, 1990, Williams & Wilkins.)

A formação inicial dos dutos paramesonéfricos depende da sinalização do Wnt. Na ausência do Wnt-4, os dutos paramesonéfricos não se formam. O Wnt-7a, que também está envolvido na criação do eixo dorsoventral do membro em desenvolvimento, é expresso ao longo de todo o epitélio dos dutos paramesonéfricos, sendo necessário para o seu desenvolvimento normal. Posteriormente, no desenvolvimento, a expressão do Wnt-7a se torna limitada ao epitélio do útero. De algum modo, o Wnt-7a parece estar envolvido na manutenção da expressão de uma sequência dos genes Hox (**Hoxd-10** através do **Hoxd-13** e os parálogos Hoxa), que estão distribuídos ao longo do trato reprodutor feminino (**Fig. 16.32**): o Hoxa-9 é expresso nas tubas uterinas; o Hoxa-10, no útero; o Hoxa-11, no útero e no colo; e o Hoxa-12, na parte superior da vagina.

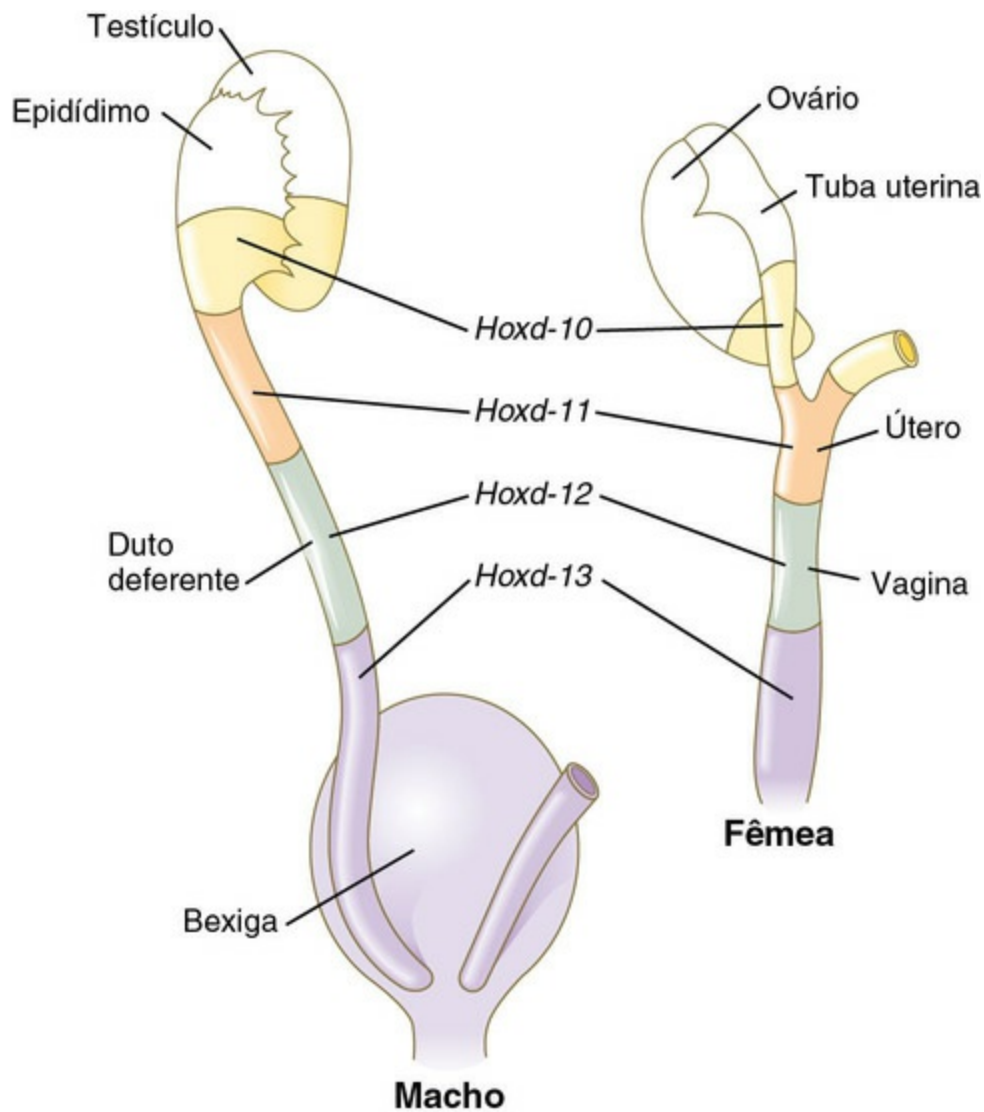


FIG. 16.32 Gradientes de expressão do gene *Hoxd* na genitália interna masculina e feminina de embriões de camundongos. (Baseado em estudos realizados por Dollé e colaboradores [1991].)

Como no trato reprodutor masculino, as mutações dos genes *Hox* resultam em transformações homeóticas. Na ausência do *Hoxa-10*, a porção cranial do útero se transforma na tuba uterina. Em contraste com outras áreas do corpo, a expressão do gene *Hox* por todo o trato reprodutor feminino, pelo menos em camundongo, continua na vida adulta. Esta expressão contínua pode estar relacionada com o desenvolvimento da plasticidade exigida pelo trato reprodutor feminino por todo o ciclo reprodutivo.

As porções craniais dos dutos paramesonéfricos se tornam as **tubas uterinas**, com as aberturas craniais na cavidade celômica, persistindo como as extremidades fimbriadas. Em direção às suas extremidades caudais, os dutos paramesonéfricos começam a se aproximar da linha média e atravessam os dutos mesonéfricos ventralmente. Esta travessia e o encontro final na linha média são promovidos pela oscilação medial de toda a crista urogenital ([Fig. 16.33](#)). A região de fusão mediana dos dutos paramesonéfricos, finalmente, torna-se o útero, e o tecido da crista que foi transportado juntamente com os dutos paramesonéfricos formam o **ligamento largo do útero**.

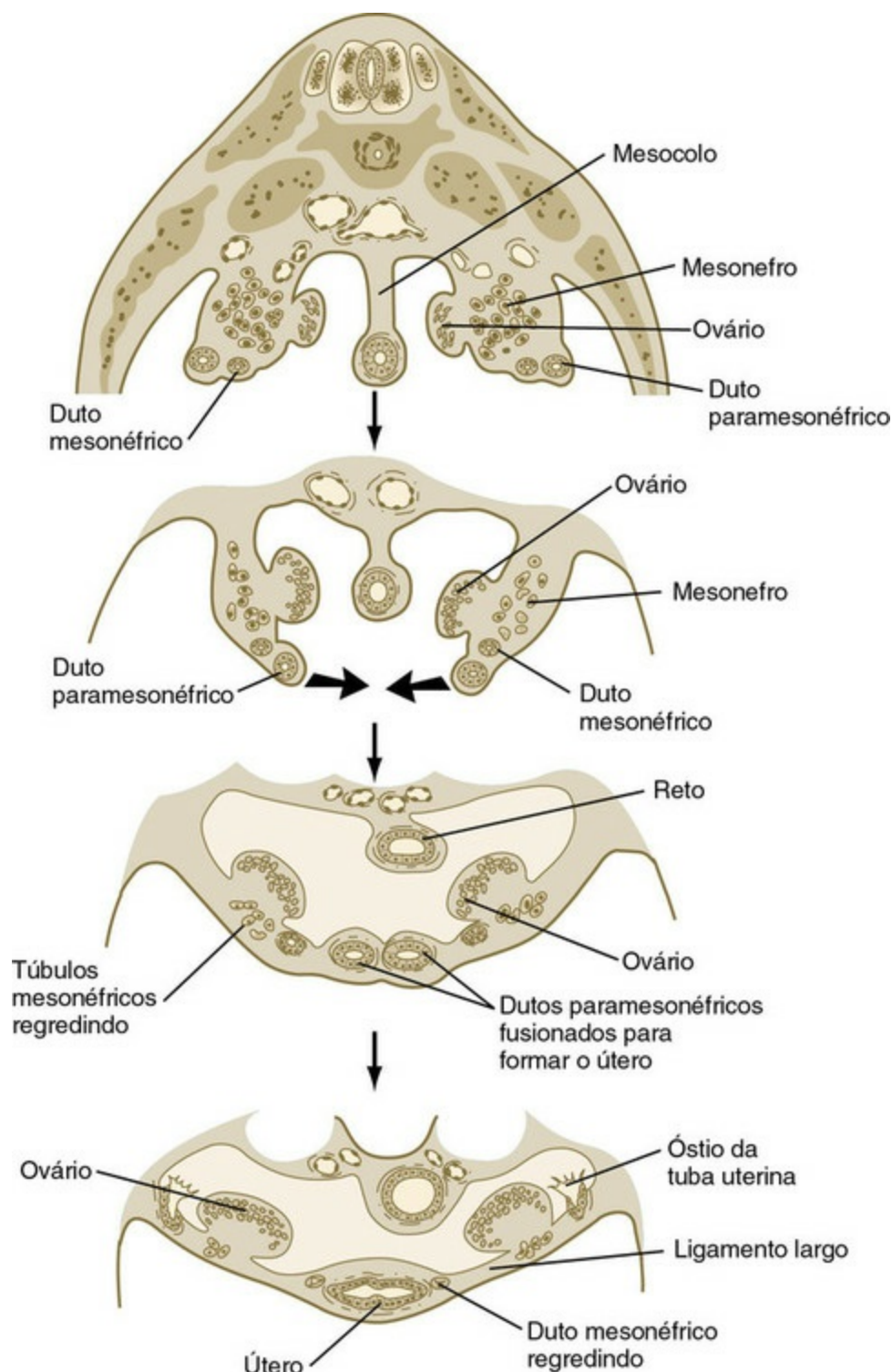


FIG. 16.33 Formação do ligamento largo no embrião feminino.

A formação da vagina permanece pouco compreendida e as várias explicações para sua origem foram postuladas. De acordo com uma hipótese geralmente segura, os dutos paramesonéfricos fundidos formam a parte superior da vagina e o tecido epitelial do **tubérculo mülleriano (placa uterovaginal)** se canaliza para formar a parte inferior ([Fig. 16.34](#)). Mais recentemente, várias investigações sugeriram que as porções mais caudais dos dutos mesonéfricos participam na formação da vagina, ou pelas células que contribuem diretamente para sua parede ou pela ação indutora no tecido paramesonéfrico, que parece divergir para os dutos mesonéfricos, na extremidade da porção fundida. O desenvolvimento completo do trato reprodutor feminino depende dos hormônios estrogênicos secretados pelos ovários fetais.

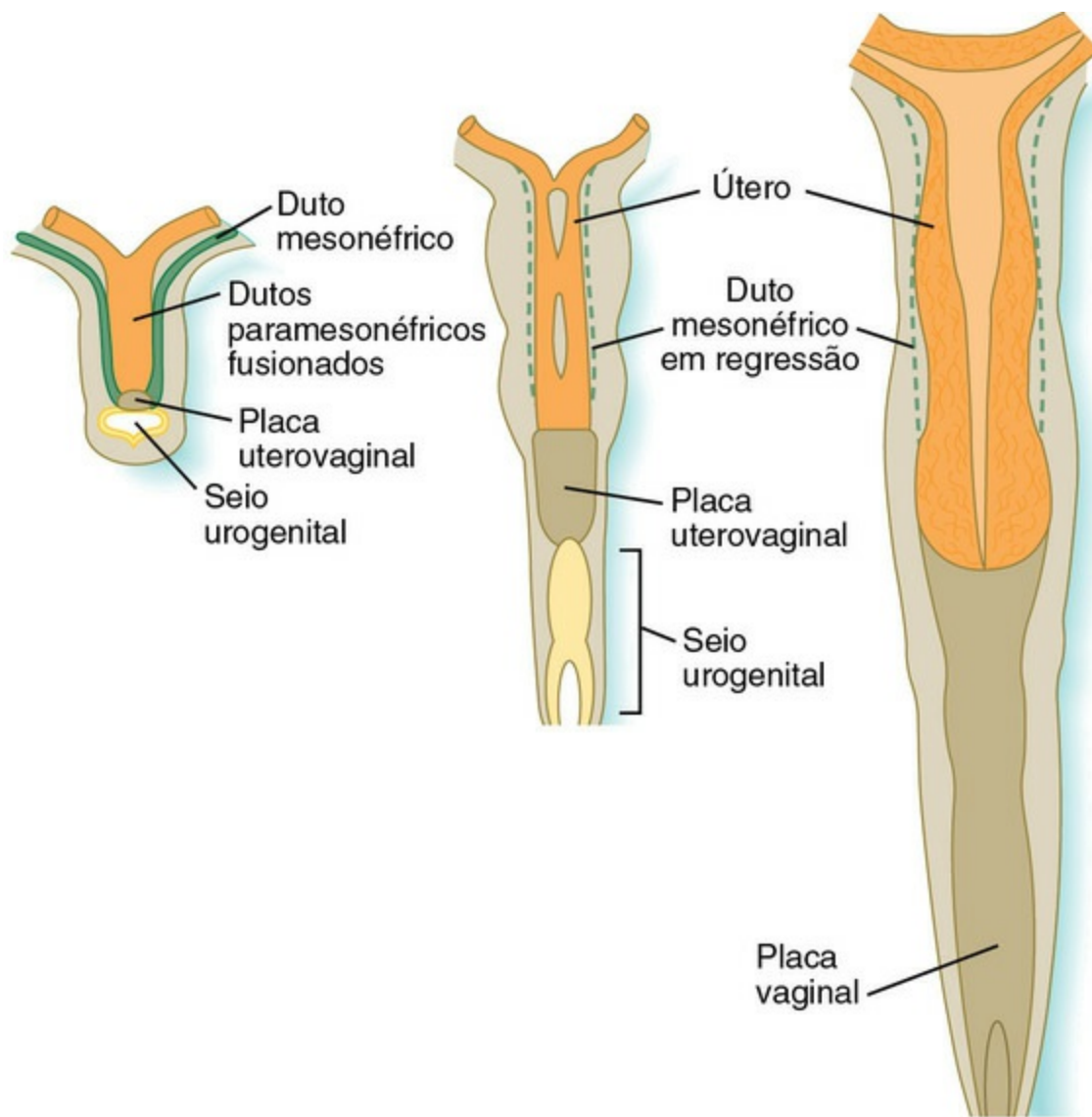


FIG. 16.34 Desenvolvimento do útero e da vagina.

O contato entre os dutos müllerianos fusionados e o seio urogenital estimula a proliferação do endoderme de junção para formar a placa uterovaginal. A canalização posterior da placa forma o lúmen da vagina.

Descida das Gônadas

Descida dos Testículos

Os testículos não permanecem em seu local original de desenvolvimento; eles migram da sua localização intra-abdominal para o interior do escroto (**Fig. 16.35**). Semelhante aos rins, os testículos são estruturas retroperitoneais e sua descida ocorre por trás do epitélio peritoneal. Antes da sua descida, os testículos estão ancorados cranialmente ao **ligamento suspensor cranial**, derivado do ligamento diafragmático do mesonefro e caudalmente ao **ligamento inguinal (caudal) do mesonefro**, que, posteriormente no desenvolvimento é chamado de **gubernáculo**.

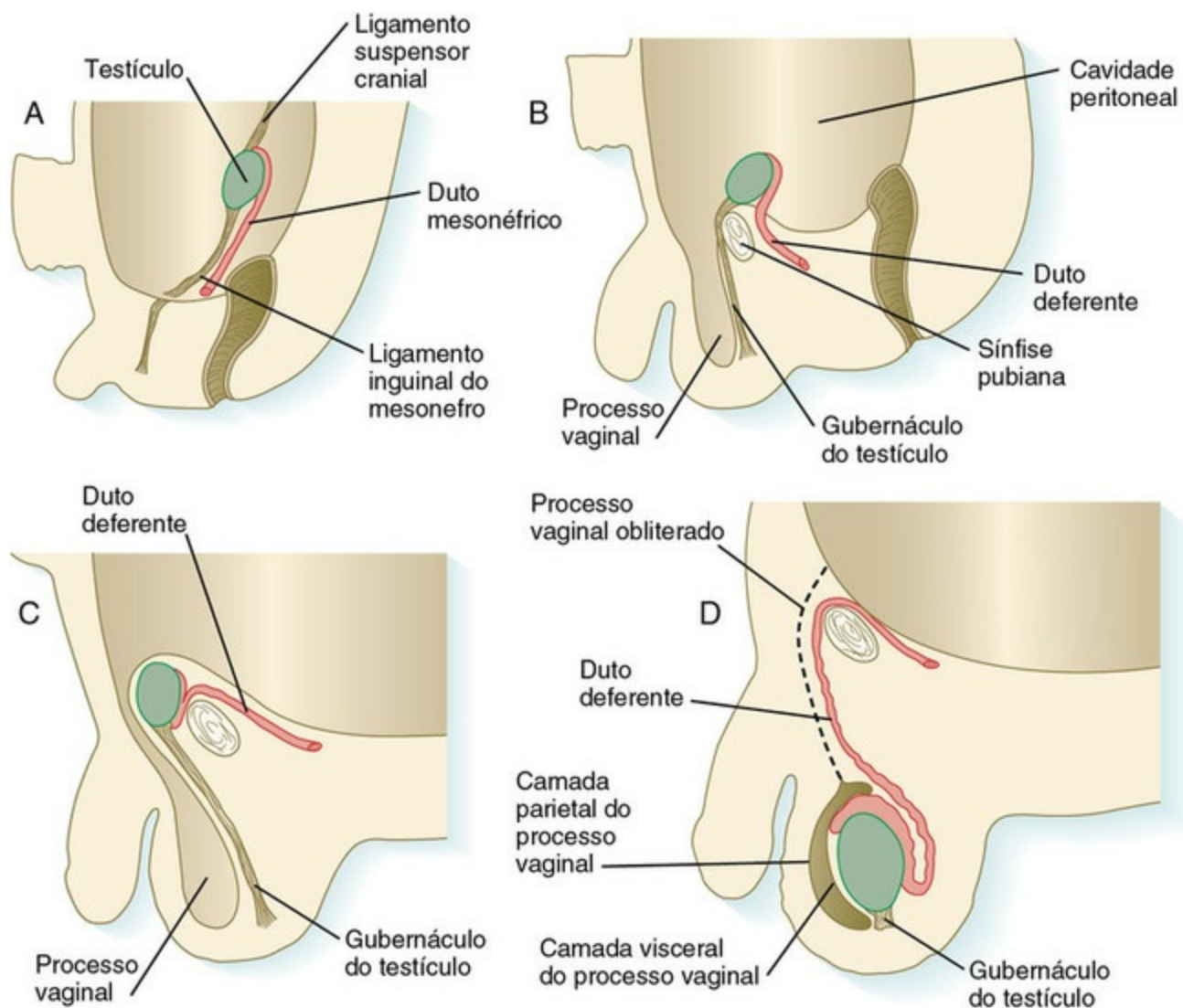


FIG. 16.35 Descida do testículo no feto masculino. A, No segundo mês. B, No terceiro mês. C, No sétimo mês. D, A termo.

O controle da descida testicular, que acontece entre a 10^a e a 18^a semana de gravidez, ocorre em três fases. A primeira está associada ao aumento dos testículos e à regressão concomitante dos rins mesonéfricos. Sob a influência de andrógenos, atuando através de receptores androgênicos no ligamento suspensor cranial, o ligamento regride, então, liberando o testículo de sua localização próxima ao diafragma. Esta regressão promove algum deslocamento caudal dos testículos. A segunda fase, frequentemente chamada de **descida transabdominal**, traz os testículos até o nível do canal inguinal, mas não para dentro do escroto. Esta fase depende da atividade da **InsL-3**, produzida pelas células de Leydig, sem a qual os testículos permanecem elevados no abdômen. A terceira fase, chamada de **descida transinguinal**, conduz os testículos para dentro do escroto, geralmente, apenas algumas semanas antes do nascimento. Esta fase envolve a ação da testosterona e a direção do **ligamento inguinal do mesonefro**, que mais tarde no desenvolvimento é chamado de **gubernáculo**. Se o gubernáculo puxa ativamente os testículos para o escroto ou apenas age como um ponto fixo, enquanto os outros tecidos crescem, ainda não foi resolvido.

A descida testicular começa durante o sétimo mês e pode não estar concluída até o nascimento. Conforme os testículos descem para o escroto, eles deslizam por trás de uma

extensão da cavidade peritoneal, conhecida como processo vaginal (ver [Fig. 16.35C](#)). Embora, grande parte desta cavidade se feche com o amadurecimento dos testículos, tal fato permanece como um potencial ponto fraco mecânico. Com o esforço, ela pode abrir e permitir a herniação do intestino para dentro do escroto.

Descida dos Ovários

Embora de forma não tão drástica como nos testículos, os ovários também sofrem uma mudança distinta na posição caudal. Em conjunção com seu crescimento e o cruzamento dos dutos paramesonéfricos, os ovários se movem caudal e lateralmente. Sua posição é estabilizada por dois ligamentos, os quais são remanescentes de estruturas associadas ao mesonefro. Cranialmente, o **ligamento diafragmático do mesonefro** se torna o **ligamento suspensor do ovário**. A porção superior do ligamento inguinal (chamado por alguns autores de **ligamento gonadal caudal**) se desenvolve no **ligamento redondo do ovário**, e a porção inferior se torna o **ligamento redondo do útero** (ver [Fig. 16.31](#)). As extremidades mais caudais dos ligamentos redondos do útero são inseridas no tecido conjuntivo denso fascial dos grandes lábios.

Genitália Externa

Estágio Indiferenciado

A genitália externa é derivada de um complexo de tecido mesodérmico localizado em torno da cloaca. Uma linha mediana inicial, chamada de **eminência genital**, está situada cefalicamente à depressão proctodeal. Esta estrutura logo se desenvolve em um **tubérculo genital** proeminente ([Fig. 16.36](#)), ladeado por um par de **pregas genitais**, que se estendem em direção ao proctodeu. Lateralmente a estas estão um par de **intumescências genitais** ([Fig. 16.37](#)). Quando a membrana cloacal original se rompe durante a oitava semana, o seio urogenital se abre diretamente para o meio externo entre as pregas genitais. Uma **placa uretral** endodérmica se alinha com grande parte do seio urogenital aberto. Estas estruturas, que são virtualmente idênticas em embriões masculinos e femininos durante o estágio indiferenciado, formam a base para o desenvolvimento da genitália externa.

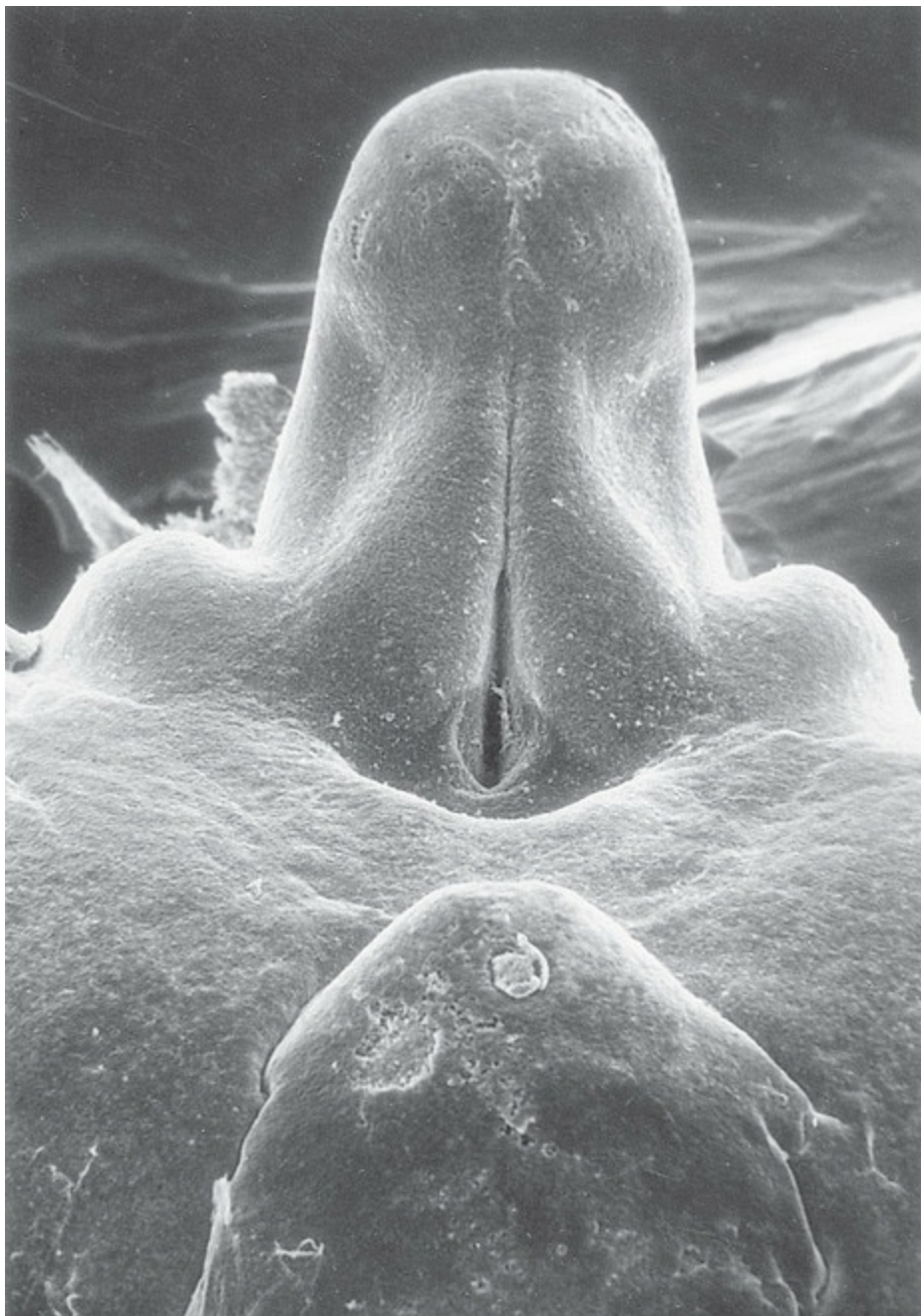


FIG. 16.36 Micrografia eletrônica de varredura do aspecto inferior da genitália externa indiferenciada de um embrião humano no final da oitava semana de desenvolvimento. (De Jirásek JE: Atlas of human prenatal morphogenesis Amsterdã, 1983, Martinus Nijhoff.)

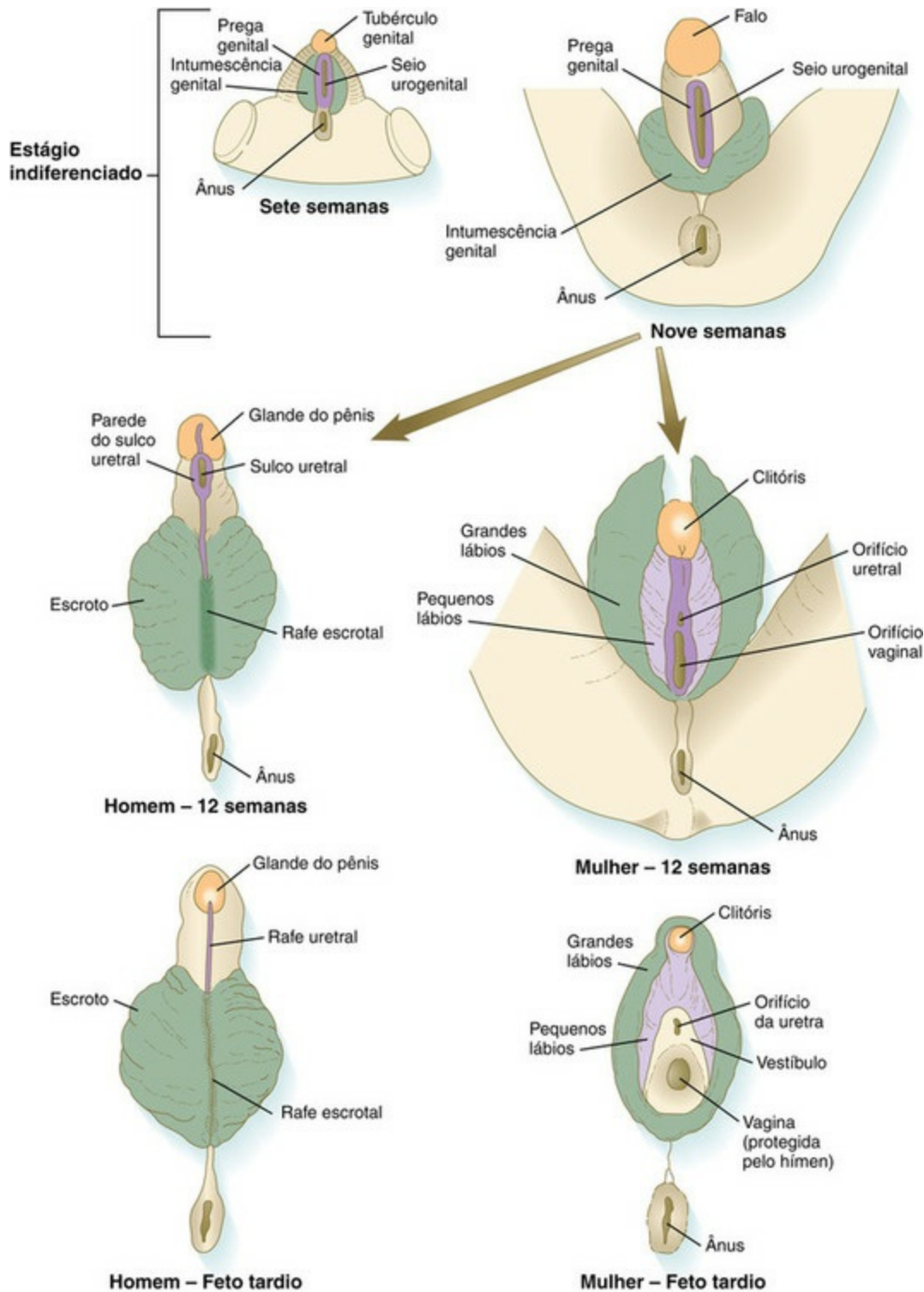


FIG. 16.37 Diferenciação da genitália externa dos embriões.

O desenvolvimento do estágio indiferenciado do tubérculo genital é essencialmente independente das influências hormonais, ao passo que, as diferenças posteriores no desenvolvimento entre homens e mulheres são altamente dependentes dos efeitos dos hormônios sexuais.

Existem alguns paralelos entre o desenvolvimento do tubérculo genital e dos membros, porém também existem diferenças significativas. Ambos usam muito das mesmas funções moleculares, começando com uma base fundamental de expressão do gene *Hox*. Sendo a parte terminal do sistema urogenital, o tubérculo genital expressa os elementos 5' ao longo dos grupos de genes *Hox*, especificamente o *Hoxa-13* e o *Hoxd-13*. O sinal inicial para o desenvolvimento do tubérculo genital ainda não é conhecido. O

shh, expresso na placa epitelial da uretra endodérmica, é a principal molécula que atua no mesênquima e no ectoderme periférico para produzir a evaginação do tubérculo genital. Muitos membros das famílias do FGF e do Wnt de moléculas de sinalização estão ativos no tubérculo genital, porém suas funções exatas permanecem pouco conhecidas. Pequenas partes do tubérculo genital exibem atividade polarizada quando elas são transplantadas para as regiões anteriores dos brotos dos membros ([Capítulo 10](#)). Esta atividade, provavelmente, é causada pela presença do shh no endoderme do tubérculo.

Genitália Externa Masculina

Sob a influência da di-hidrotestosterona (ver [Fig. 16.30](#)), o tubérculo genital no homem passa por uma segunda fase de alongamento para formar o pênis e as intumescências genitais aumentam para formar as bolsas escrotais (ver [Fig. 16.37](#)). Conforme este crescimento ocorre, a uretra ganha forma. A uretra masculina se forma na direção proximodistal pelo dobramento ventral e a fusão mediana das pregas genitais. Este evento resulta na formação de uma linha de junção epitelial mediana na face ventral do tubérculo genital alongado ([Fig. 16.38B](#)). A linha de junção mediana sofre um remodelamento proximodistal por canalização secundária e separação do epitélio da superfície ventral para formar a uretra adequada (ver [Fig. 16.38C](#)). Vários sistemas de sinalização, incluindo a BMP-7, a Ephrin-eph e o FGF, estão envolvidos no fechamento ventral da uretra. Todo o comprimento da uretra é formado a partir do revestimento endodérmico do seio urogenital e a característica histológica do revestimento epitelial distal (um epitélio escamoso estratificado) pode ser explicada pelo efeito indutor específico do mesênquima glandular, atuando no epitélio uretral. Após a formação da uretra e sua separação da linha de junção epitelial ventral, a linha de fusão das pregas uretrais é marcada pela persistência de uma **rafe** ventral, que é contínua com a linha mediana que passa entre as intumescências escrotais.

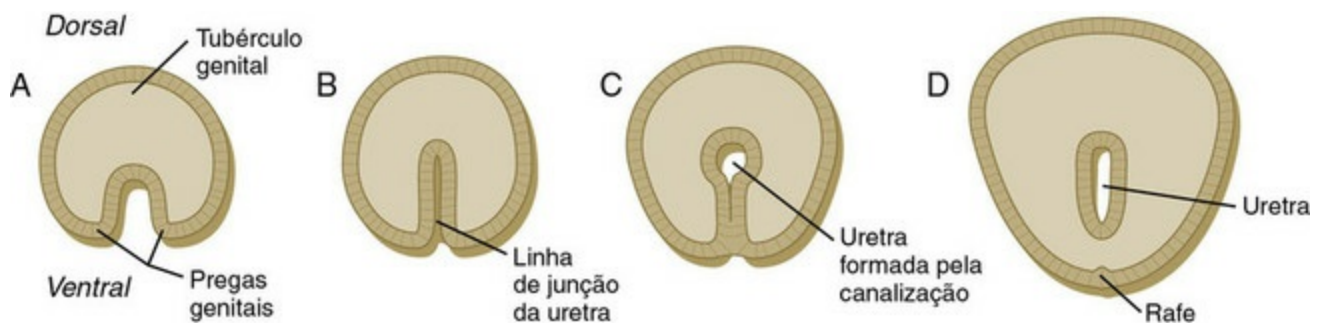


FIG. 16.38 A ao C, Vista em corte transversal do pênis em desenvolvimento que mostra o modo de formação da uretra peniana masculina.

O crescimento do falo masculino é altamente dependente da testosterona. Na síndrome da feminização testicular, caracterizada pela ausência de testosterona ou dos seus receptores funcionais (ver [Correlações Clínicas 16.2](#)), não ocorre o crescimento significativo do pênis.

Genitália Externa Feminina

Nas mulheres, o padrão da genitália externa é semelhante ao padrão do estágio indiferenciado (ver [Fig. 16.37](#)). O tubérculo genital se torna o **clitóris**, as pregas gênicas originam os **pequenos lábios** e as intumescências genitais se desenvolvem nos **grandes lábios**. O seio urogenital permanece aberto como vestíbulo, onde se abrem a uretra e a vagina. A **uretra** feminina, que se desenvolve da porção mais cranial do seio urogenital, é equivalente à uretra prostática masculina, que apresenta uma origem semelhante. O não crescimento do clitóris foi tradicionalmente considerado como resultado unicamente da ausência de influência da di-hidrotestosterona. Pesquisas mais recentes também implicaram em uma influência inibitória dos receptores de estrógenos. Em camundongos, se os receptores de estrógenos estão inativados, o clitóris sofre alongamento e ocorre masculinização parcial da genitália externa. Este evento pode ser causado pela influência masculinizante dos níveis basais de andrógenos, que, no desenvolvimento normal, é reprimido pelos estrógenos.

As [Correlações Clínicas 16.2](#) apresentam as malformações do sistema genital.

Correlações clínicas 16.2 Malformações do Sistema Genital

Anormalidades da Diferenciação Sexual

Síndrome de Turner (Disgenesia Gonadal)

A síndrome de Turner resulta de uma anomalia cromossomal (45, XO) ([p. 142](#)). Os indivíduos com esta síndrome possuem células germinativas primordiais que logo degeneraram após alcançarem as gônadas. A diferenciação da gônada não ocorre, levando, então, à formação de uma **gônada vestigial**. Na ausência de hormônios gonadais, a genitália se desenvolve com traços femininos, porém ela permanece infantil. O sistema de dutos mesonéfricos regride pela ausência de estímulo hormonal androgênico.

Hermafroditismo Verdadeiro

Os indivíduos com hermafroditismo verdadeiro, que é uma condição extremamente rara, possuem tecidos testiculares e ovarianos. Nos casos de moissacismo genético, um ovário e um testículo podem estar presentes; em outros casos, tecidos testiculares e ovarianos estão presentes na mesma gônada (**ovotesticularidade**). A maioria dos hermafroditas verdadeiros apresenta uma constituição cromossômica 46, XX e a genitália externa é basicamente feminina, embora o clitóris seja tipicamente hipertrofiado. Tais indivíduos são geralmente criados como meninas.

Pseudo-Hermafroditismo Feminino

Os pseudo-hermafroditas femininos são geneticamente mulheres (46, XX) e são cromatina sexual positivos. A genitália interna é tipicamente feminina, porém a externa é masculinizada, ou pela produção excessiva de hormônios androgênicos pelo córtex da suprarrenal (**hiperplasia suprarrenal congênita virilizante**), ou pelo tratamento

hormonal inapropriado da gestante. O nível de masculinização externa pode variar desde um simples aumento do clitóris até a fusão parcial dos grandes lábios em uma estrutura semelhante ao escroto.

Pseudo-Hermafroditismo Masculino

Os pseudo-hermafroditas masculinos são cromatina sexual negativos (46, XY). Por esta condição, geralmente, resultar da produção inadequada de hormônio pelos testículos fetais, o fenótipo pode variar. Frequentemente, está associado à hipoplasia do falo e pode haver vários níveis de persistência das estruturas dos dutos paramesonéfricos.

Síndrome da Feminização Testicular (Insensibilidade ao Andrógeno)

Os indivíduos com a síndrome da feminização testicular são geneticamente homens (46, XY) e possuem testículos, embora, tipicamente, apresentem um fenótipo externo feminino normal, sendo criados como meninas (ver Fig. 9.13). Frequentemente, a feminização testicular não é descoberta até os indivíduos procurarem tratamento para amenorreia ou serem testados para a cromatina sexual antes de eventos esportivos. Os testículos, tipicamente, produzem testosterona, porém, devido a uma deficiência nos receptores, provocada por uma mutação no cromossomo X, a testosterona é incapaz de agir nos tecidos apropriados. Como a substância inibidora mülleriana é produzida pelos testículos, o útero e a parte superior da vagina estão ausentes.

Estruturas Vestigiais dos Dutos Genitais Embrionários

Estruturas vestigiais são remanescentes da regressão dos dutos genitais embrionários, que raramente estão completos. Estas estruturas são tão comuns, que nem sempre são consideradas malformações, embora elas possam se tornar cistos.

Remanescentes dos Dutos Mesonéfricos

Nos homens, uma extremidade cranial de fundo cego persistente do ducto mesonéfrico, pode surgir como o **apêndice do epidídimo** (ver Fig. 16.28). Os remanescentes de alguns túbulos mesonéfricos caudais referentes aos dutos eferentes surgem como o **paradídimo**.

Nas mulheres, os remanescentes das partes craniais dos mesonefros podem persistir como o **epoóforo** ou **paraoóforo** (ver Fig. 16.31). A parte caudal dos dutos mesonéfricos, frequentemente, é vista nas seções histológicas, ao longo do útero ou da parte superior da vagina, como os dutos de Gartner. Porções destes remanescentes dos dutos, algumas vezes, aumentam e formam cistos.

Remanescentes dos Dutos Paramesonéfricos

A extremidade cranial do ducto paramesonéfrico pode permanecer como o pequeno **apêndice do testículo** (ver Fig. 16.28). As extremidades caudais fusionadas dos dutos paramesonéfricos são geralmente vistas na glândula prostática como um pequeno **utrículo prostático** mediano, que representa o primórdio uterino rudimentar. Nos recém-nascidos do sexo masculino, o utrículo prostático é ligeiramente aumentado, devido à influência dos hormônios estrogênicos maternos durante a gestação, porém este regride logo após o nascimento. Em alguns casos de pseudo-hermafroditismo masculino, esta

estrutura pode aumentar e formar uma estrutura semelhante ao útero. Nas mulheres, uma pequena parte da extremidade cranial do duto paramesonéfrico pode persistir na extremidade fimbriada da tuba uterina, como a **hidátide de Morgagni** (ver [Fig. 16.31](#)).

Outras Anormalidades do Sistema de Dutos Genitais

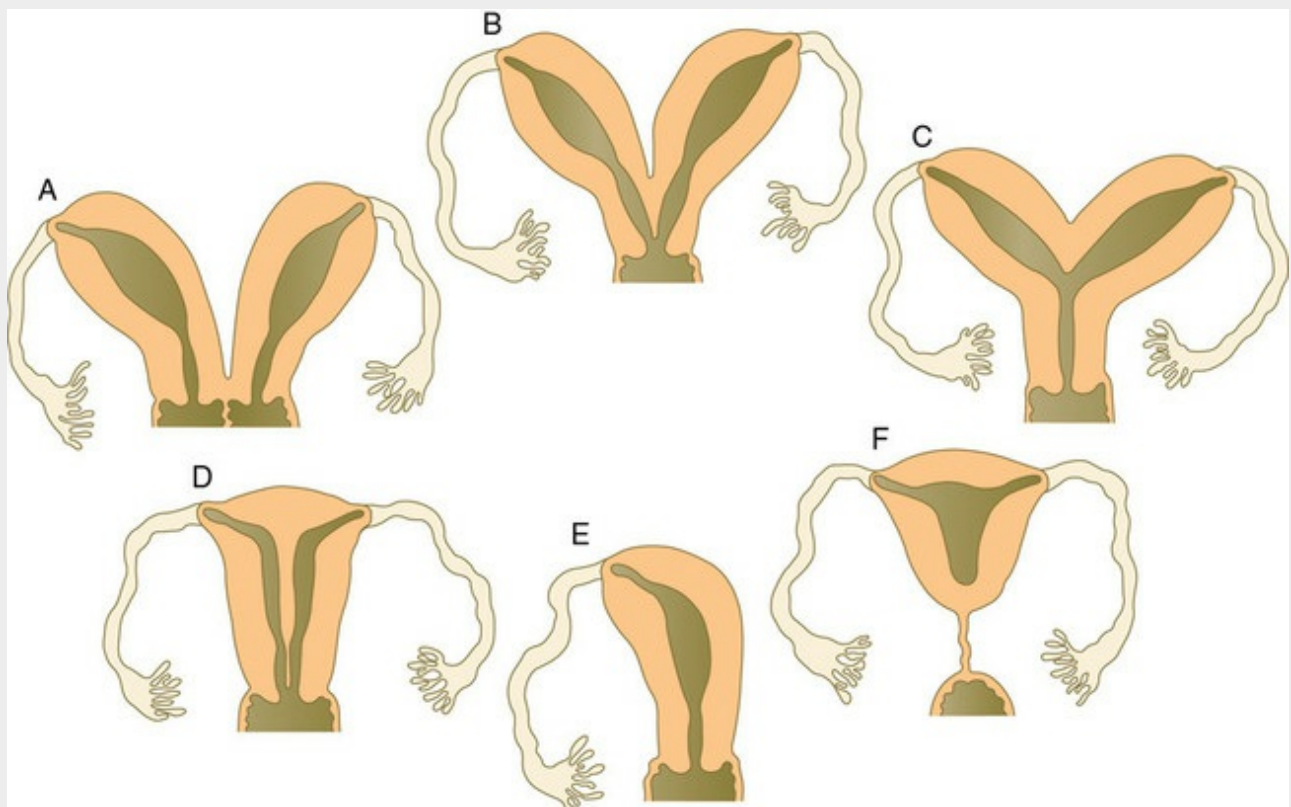
Homens

As anormalidades do sistema de dutos mesonéfricos são raras, porém podem ocorrer duplicações ou divertículos do duto deferente ou da uretra. Existe uma correlação entre o duto deferente rudimentar ou ausente e meninos com fibrose cística. Este evento pode ser o resultado de um defeito em um gene situado ao lado do gene promotor da fibrose cística.

A **síndrome do duto mülleriano persistente**, caracterizada pela formação de um útero e das tubas uterinas, foi descrita em alguns homens fenotipicamente 46, XY. Não existe uma causa única para esta condição e, além disso, já foram documentadas mutações de genes para a substância inibidora mülleriana e seu receptor.

Mulheres

As malformações do útero ou da vagina são atribuídas a anormalidades de fusão ou regressão das extremidades caudais dos dutos paramesonéfricos ([Fig. 16.39](#)). As anormalidades uterinas variam desde um pequeno septo, que se estende da parede dorsal do útero, até a duplicação completa do útero e do colo. Inúmeras gestações bem-sucedidas foram relatadas em mulheres com malformações uterinas. A **agenesia da vagina** foi atribuída a uma falha na formação da placa epitelial vaginal no local de junção do tubérculo mülleriano com o seio urogenital.



Anormalidades da Descida Testicular

Criptorquidismo

Testículos que não descem são comuns em crianças prematuras do sexo masculino e são vistos em cerca de 3% das crianças a termo do sexo masculino. Normalmente, os testículos destes indivíduos descem para o escroto nos primeiros meses após o nascimento. Se eles não descem, resulta na condição de **criptorquidismo**. A descida dos testículos requer a atividade do **Insl-3** e de andrógenos, porém, permanece obscuro como alterações nestas moléculas resultam no criptoquirdismo. O criptorquidismo resulta na esterilidade, porque a espermatogênese não ocorre normalmente na temperatura da cavidade do corpo. Existe, também, uma incidência 50 vezes maior de doença maligna nos testículos que não desceram.

Testículos Ectópicos

Ocasionalmente, um testículo migra para outro local que não seja o escroto, incluindo a coxa, o períneo e a parede abdominal ventral. Devido à temperatura elevada dos tecidos circundantes, os testículos ectópicos produzem números reduzidos de espermatozoides viáveis.

Hérnia Inguinal Congênita

Se o canal peritoneal, que leva para o escroto fetal, não se fecha, ocorre uma condição chamada de **processo vaginal persistente**. Este espaço pode ser ocupado por alças do intestino, que formam hérnias no escroto.

Malformações da Genitália Externa

Homens

A malformação do pênis mais comum é a hipospádia, na qual a uretra se abre na superfície ventral do pênis, em vez de na extremidade da glândula (**Fig. 16.40**). Os níveis de hipospádia podem variar desde um desvio ventral leve da abertura da uretra até uma abertura alongada, representando uma porção não fusionada do seio urogenital. Nos camundongos, a ausência de expressão local do *Hoxa-13*, as alterações no sistema Ephrin-eph, ou a sinalização deficiente do fator de crescimento fibroblástico (FGF) ou da proteína morfogênica óssea (BMP), podem resultar nas mesmas variedades de hipospádia, como as observadas nos humanos. Nas variações mais severas, frequentemente, o pênis é curvado ventralmente (**chordee**).

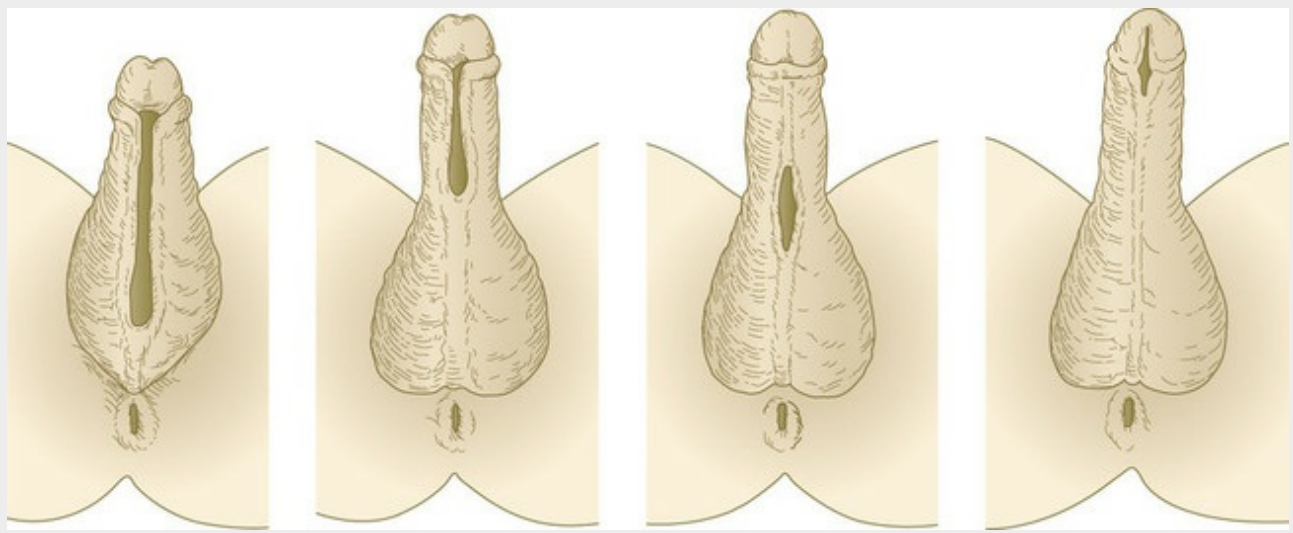


FIG. 16.40 Variações nos graus de hipospádia.

A **epispádia** isolada, com a uretra se abrindo na superfície dorsal do pênis, é muito rara. Um sulco dorsal no pênis está comumente associado à extrofia da bexiga (ver [Fig. 16.20](#)).

A **duplicação do pênis** ocorre, mais comumente, em associação com a extrofia da bexiga, e parece resultar da separação precoce dos tecidos destinados a formar o tubérculo genital. A duplicação do pênis raramente ocorre separada da extrofia da bexiga.

A **ausência congênita do pênis** (ou do clitóris nas mulheres) é rara. Esta condição, mais provavelmente, resulta de mutações dos genes *Hox* mais distais, especialmente o *Hoxa-13* ou o *Hord-13*, ou a ausência de função do *shh* na área do tubérculo genital.

Mulheres

As anomalias da genitália externa feminina podem variar desde o aumento do clitóris, induzido hormonalmente, até as duplicações. A exposição a andrógenos também pode masculinizar as intumescências genitais, resultando na escrotalização dos grandes lábios. Dependendo do nível de severidade, pode ocorrer o enrugamento da pele e a fusão parcial.

Caso Clínico

Uma atleta com amenorreia é submetida a um teste de rotina para cromatina sexual e lhe foi dito que ela não pode competir, porque ela é um homem.

1. Qual foi a aparência das células que foram testadas?
2. Qual era a base mais provável para seu fenótipo feminino?
3. Qual é a anatomia provável de suas gônadas e sistema de dutos genitais e por quê?

Resumo

- O sistema urogenital surge do mesoderme intermediário. O sistema urinário surge antes de começar o desenvolvimento gonadal.
- O desenvolvimento renal começa com a formação de pares de nefrótomos que se conectam com um par de dutos néfricos primários. Caudalmente aos nefrótomos, pares de túbulos mesonéfricos se formam em uma sequência craniocaudal e se conectam aos dutos néfricos primários, que se tornam os dutos mesonéfricos. Na porção caudal de cada duto mesonéfrico, cresce um broto uretérico, que induz o mesoderme circundante a formar o metanefro.
- O crescimento do broto uretérico é estimulado pelo GDNF, produzido pelo mesênquima metanefrogênico. Este sinal indutor está vinculado ao C-RET no broto uretérico. O FGF-2, a BMP-7 e o fator inibidor de leucemia, secretados pelo broto uretérico, estimulam a formação dos túbulos renais no mesênquima metanefrogênico.
- Dentro dos metanefros em desenvolvimento, os néfrons (unidades funcionais do rim) se formam a partir de três fontes: o blastema metanefrogênico, o divertículo metanefrogênico e as células endoteliais vasculares residentes. Os néfrons continuam a se formar por toda a vida fetal. A formação dos néfrons envolve induções recíprocas entre os ramos terminais do sistema de dutos coletores (broto uretérico) e o mesoderme metanefrogênico. Muitas interações moleculares mediam estas induções.
- Os rins surgem na bacia pélvica. Durante o final do período embrionário e o início do período fetal, os rins migram para a região abdominal, onde eles se associam às glândulas suprarrenais. A bexiga urinária surge da base do alantoide.
- O sistema urinário está sujeito a várias malformações. A mais severa é a agenesia renal, que provavelmente é causada pela indução deficiente no período embrionário inicial. A migração anormal pode resultar em rins pélvicos, rins ectópicos ou rim em ferradura. A doença policística renal está associada a cistos em outros órgãos externos. O fechamento deficiente do alantoide resulta em cistos do úraco, seios ou fístulas.
- A determinação do sexo se inicia na fertilização pela contribuição de um cromossomo X ou Y ao zigoto através do esperma. O embrião inicial é indiferenciado sexualmente. Através da ação do gene *Sry*, a gônada indiferenciada nos homens se desenvolve nos testículos. Na ausência deste gene, a gônada se torna um ovário.
- A diferenciação gonadal começa após a migração das CGPs para as gônadas indiferenciadas. Sob a influência do produto do gene *Sry* (fator determinante do testículo), os testículos começam a se diferenciar. A presença das células germinativas não é necessária para a diferenciação dos cordões testiculares. Nos testículos embrionários, as células de Leydig secretam testosterona e as células de Sertoli produzem a substância inibidora mülleriana. Na ausência de expressão do *Sry*, a gônada se diferencia em um ovário, que apresenta folículos. A diferenciação folicular ovariana não ocorre na ausência das células germinativas.
- O sistema de dutos sexuais consiste nos dutos mesonéfricos (wolfiano) e paramesonéfricos (mülleriano). O sistema de dutos é originalmente indiferenciado. No

homem, a substância inibidora mülleriana promove a regressão do sistema de dutos paramesonéfricos, e a testosterona provoca um maior desenvolvimento do sistema de dutos mesonéfricos. Nas mulheres, os dutos mesonéfricos regridem na ausência de testosterona, e os dutos paramesonéfricos persistem na falta da substância inibidora mülleriana.

Nos homens, os dutos mesonéfricos formam o ducto deferente e originam as glândulas sexuais acessórias masculinas. Nas mulheres, os dutos paramesonéfricos formam as tubas uterinas, o útero e parte da vagina.

A descida dos testículos da cavidade abdominal para o escroto ocorre posteriormente no desenvolvimento. Os ovários também migram para uma posição mais caudal. A descida deficiente dos testículos resulta em criptorquidismo e está associada à esterilidade e a tumores testiculares.

A genitália externa também se origina de uma condição indiferenciada. Os componentes básicos da genitália externa são o tubérculo genital, as pregas genitais e as intumescências genitais. Sob a influência da di-hidrotestosterona, o tubérculo genital se alonga em um falo e as pregas genitais se fusionam para formar a uretra peniana. As intumescências genitais formam o escroto. Nas mulheres, o tubérculo genital forma o clitóris, as pregas genitais formam os pequenos lábios e as intumescências genitais formam os grandes lábios.

Se um indivíduo possui somente um cromossomo X (XO), resulta na síndrome de Turner. Tais indivíduos apresentam um fenótipo feminino com gônadas vestigiais. O hermafroditismo verdadeiro ou o pseudo-hermafroditismo pode resultar de várias causas. A feminização testicular é encontrada em homens com deficiência genética nos receptores de testosterona. Tais indivíduos são fenotipicamente femininos. As principais anormalidades dos dutos sexuais são raras, porém, elas podem levar a duplicações ou à ausência do útero nas mulheres.

Questões de Revisão

1. Qual das seguintes opções não se associa diretamente ao ducto néfrico (mesonéfrico) primário?
 - A Metanefro
 - B Cloaca
 - C Nefrótomos
 - D Túbulos mesonéfricos
 - E Broto uretérico
2. Qual associação está correta?
 - A Fácies de Potter e hidrâmnio
 - B Fístula do úraco e hidrâmnio
 - C Rim em ferradura e artéria mesentérica superior
 - D GNDF e blastema metanefrogênica
 - E Agenesia renal bilateral e hipertrofia compensatória
3. Qual defeito está fortemente associado ao oligo-hidrâmnio?
 - A Rim pélvico
 - B Agenesia renal
 - C Rim em ferradura
 - D Ectopia cruzada
 - E Rim policístico
4. Qual anomalia está mais intimamente associada à extrofia da bexiga?
 - A Epispádia
 - B Agenesia renal
 - C Atresia anal
 - D Rim pélvico
 - E Orifício uretral ectópico
5. O útero se origina do(s):
 - A Dutos paramesonéfricos
 - B Seio urogenital

C Túbulos mesonéfricos

D Dutos pronéfricos

E Dutos mesonéfricos

6. O assoalho da uretra peniana nos homens é homólogo a qual estrutura nas mulheres?

A Clitóris

B Trígono da bexiga

C Grandes lábios

D Pequenos lábios

E Períneo

7. O blastema metanefrogênico é induzido pelo(s):

A Duto pronéfrico

B Broto uretérico

C Túbulos mesonéfricos

D Alantoide

E Duto mesonéfrico

8. Gotas de um líquido amarelado foram observadas em torno do umbigo de uma criança pequena. Qual o provável diagnóstico e qual a base embriológica?

9. Uma mulher que ganhou relativamente pouco peso durante a gravidez, deu à luz uma criança com orelhas grandes e baixas, nariz achatado e um amplo espaço interpupilar. Horas após o nascimento, a criança estava obviamente em grande aflição e morreu após dois dias. Qual é o diagnóstico?

10. Uma mulher aparentemente normal apresentou dor pélvica durante os estágios finais da gravidez. Um exame de ultrassom revelou que ela apresentava um útero bicórneo. Qual é a base embriológica para esta condição?

References

- Barsoum, I., Yao, HH-C. The road to maleness: from testis to wolffian duct. *Trends Endocrinol Metab*. 2006; 17:223–228.
- Baskin, L. S., et al. Urethral seam formation and hypospadias. *Cell Tissue Res*. 2001; 305:379–387.
- Basson, M. A., et al. Sprouty1 is a critical regulator of GDNF/RET-mediated kidney induction. *Dev Cell*. 2005; 8:229–239.
- Bowles, J., Koopman, P. Retinoic acid, meiosis and germ cell fate in mammals. *Development*. 2007; 134:3401–3411.
- Boyle, S., de Caestecker, M. Role of transcriptional networks in coordinating early events during kidney development. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006; 291:F1–F8.
- Brennan, J., Capel, B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet*. 2004; 5:509–521.
- Brenner-Anantharam, A., et al. Tailbud-derived mesenchyme promotes urinary tract segmentation via BMP-4 signaling. *Development*. 2007; 134:1967–1975.
- Cartry, J., et al. Retinoic acid signalling is required for specification of pronephric cell fate. *Dev Biol*. 2006; 299:35–51.
- Cohn, M. J. Development of the external genitalia: conserved and divergent mechanisms of appendage patterning. *Dev Dyn*. 2011; 240:1108–1115.
- Combes, A. N., et al. Endothelial cell migration directs testis cord formation. *Dev Biol*. 2009; 326:112–120.
- Costantini, F. Renal branching morphogenesis: concepts, questions, and recent advances. *Differentiation*. 2006; 74:402–421.
- Costantini, F., Kopan, R. Patterning a complex organ: branching morphogenesis and nephron segmentation in kidney development. *Dev Cell*. 2010; 18:698–712.
- Costantini, F., Shakya, R. GDNF/Ret signaling and the development of the kidney. *Bioessays*. 2006; 28:117–127.
- DeFalco, T., Capel, B. Gonad morphogenesis: divergent means to a convergent end. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2009; 25:457–482.
- Dressler, G. R. Advances in early kidney specification, development and patterning. *Development*. 2009; 136:3863–3874.
- Durcova-Hills, G., Capel, B. Development of germ cells in the mouse. *Curr Top Dev Biol*. 2008; 83:185–212.
- Ewen, K. A., Koopman, P. Mouse germ cell development: from specification to sex determination. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 323:76–93.
- Guigon, C. J., Magre, S. Contribution of germ cells to the differentiation and maturation of the ovary: insights from models of germ cell depletion. *Biol Reprod*. 2005; 74:450–458.
- Guioli, S., Sekido, R., Lovell-Badge, R. The origin of the mullerian duct in chick and mouse. *Dev Biol*. 2007; 302:389–398.
- Hammer, G. D., Parker, K. L., Schimmer, B. P. Minireview: transcriptional regulation of adrenocortical development.

- Endocrinology*. 2005; 146:1018–1024.
- Haraguchi, R., et al. Molecular analysis of coordinated bladder and urogenital organ formation by hedgehog signaling. *Development*. 2007; 134:525–533.
- Joseph, A., Yao, H., Hinton, B. T. Development and morphogenesis of the wolffian/epididymal duct, more twists and turns. *Dev Biol*. 2009; 325:6–14.
- Kashimada, K., Koopman, P. Sry: The master switch in mammalian sex determination. *Development*. 2010; 137:3921–3930.
- Kim, Y., Capel, B. Balancing the bipotential gonad between alternative organ fates: a new perspective on an old problem. *Dev Dyn*. 2006; 235:2292–2300.
- Kimble, J., Page, D. C. The mysteries of sexual identity: the germ cell's perspective. *Science*. 2007; 316:400–401.
- Klonisch, T., Fowler, P. A., Hombach-Klonisch, S. Molecular and genetic regulation of testis descent and external genitalia development. *Dev Biol*. 2004; 270:1018.
- Lin, Y., et al. Germ cell-intrinsic and -extrinsic factors govern meiotic initiation in mouse embryos. *Science*. 2008; 322:1685–1687.
- Little, M., et al. Kidney development: two tales of tubulogenesis. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 90:193–229.
- Liu, C.-F., Liu, C., Yao, HH-C. Building pathways for ovary organogenesis in the mouse embryo. *Curr Top Dev Biol*. 2010; 90:263–290.
- Ludbrook, L. M., Harley, V. R. Sex determination: a “window” of DAX1 activity. *Trends Endocrinol Metab*. 2004; 15:116–121.
- Ludwig, K. S., Landmann, L. Early development of the human mesonephros. *Anat Embryol*. 2005; 209:439–447.
- Maatouk, D. M., Capel, B. Sexual development of the soma in the mouse. *Curr Top Dev Biol*. 2008; 83:151–183.
- Männer, J., Kluth, D. The morphogenesis of the exstrophy-epispadias complex: a new concept based on observations made in early embryonic cases of cloacal exstrophy. *Anat Embryol*. 2005; 210:51–57.
- Mathiot, A., et al. Uncommon ureteric ectopias: embryological implications. *Anat Embryol*. 2004; 207:4889–4893.
- O’Rahilly, R. O., Muecke, E. C. The timing and sequence of events in the development of the human urinary system during the embryonic period proper. *Z Anat Entwicklungsgesch*. 1972; 138:99–109.
- Orvis, G. D., Behringer, R. B. Cellular mechanisms of müllerian duct formation in the mouse. *Dev Biol*. 2007; 306:493–504.
- Richards, J. S., Pangas, S. A. The ovary: basic biology and clinical implications. *J Clin Invest*. 2010; 120:963–972.
- Saga, Y. Mouse germ cell development during embryogenesis. *Curr Opin Genet Dev*. 2008; 18:337–341.
- Saxén, L. *Organogenesis of the kidney*. Cambridge: Cambridge University Press; 1987.
- Sebastian, C. J., van der Putte, S. C., Sie-Go, D. M. Development and structure of the glandopreputial sulcus of the

human clitoris with a special reference to glandopreputial glands. *Anat Rec.* 2011; 294:156–164.

Sekido, R., Lovell-Badge, R. Mechanisms of gonadal morphogenesis are not conserved between chick and mouse. *Dev Biol.* 2007; 302:132–142.

Swain, A., Lovell-Badge, R. Sex determination and differentiation. In: Rossant J., Tam P.P.L., eds. *Mouse development*. San Diego: Academic Press; 2002:371–393.

Thompson, A. A., Marker, P. C. Branching morphogenesis in the prostate gland and seminal vesicles. *Differentiation.* 2006; 74:382–392.

van der Werff, J. F.A., et al. Normal development of the male anterior urethra. *Teratology.* 2000; 61:172–183.

Vezina, C. M., et al. Retinoic acid induces prostatic bud formation. *Dev Dyn.* 2008; 237:1321–1333.

Viana, R., et al. The development of the bladder trigone, the center of the anti-reflux mechanism. *Development.* 2007; 134:3763–3769.

Wainwright, E. N., Wilhelm, D. The game plan: cellular and molecular mechanisms of mammalian testis development. *Curr Top Dev Biol.* 2010; 90:231–262.

Wilhelm, D., Palmer, S., Koopman, P. Sex determination and gonadal development in mammals. *Physiol Rev.* 2007; 87:1–28.

Wilson, P. D. Polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2004; 350:151–164.

Yamada, G., et al. Molecular genetic cascades for external genitalia formation: an emerging organogenesis program. *Dev Dyn.* 2006; 235:1738–1752.

Yin, Y., Ma, L. Development of the mammalian female reproductive tract. *J Biochem.* 2005; 137:677–683.

¹Pesquisas recentes mostraram diferenças de gênero quanto mais precoce o embrião na fase de pré-implantação. Os genes SRY (ver mais adiante), já são transcritos antes da implantação. Além disso, o embrião XY, na fase de pré-implantação, desenvolve-se mais rapidamente do que o embrião XX. Embriões em pré-implantação, masculinos e femininos, são antigenicamente passíveis de distinção. Isto sugere diferenças na expressão dos genes.

Sistema Cardiovascular

O presente capítulo segue o desenvolvimento do coração a partir de uma estrutura tubular simples para um órgão de quatro câmaras que pode assumir a responsabilidade de manter a circulação independente ao nascimento. Similarmente, o padrão dos vasos sanguíneos é rastreado desde sua primeira aparição até o sistema integrado que leva o sangue para todas as partes do embrião e da placenta. (Os estágios iniciais da constituição do coração e dos vasos sanguíneos são descritos no [Capítulo 6](#) [[Fig. 6.14](#) a [6.19](#)] e o plano geral da circulação embrionária é resumido na [Figura 6.26](#)). Os aspectos celulares da formação do sangue também são brevemente descritos. [Correlações Clínicas 17.1](#) e [17.2](#) no final deste capítulo discutem as malformações do coração e dos vasos sanguíneos. A [Tabela 17.6](#), também no final deste capítulo, resume o cronograma do desenvolvimento cardíaco.

Funcionalmente, o coração embrionário necessita atuar somente como uma bomba simples que mantém o fluxo sanguíneo pelo corpo do embrião e pela placenta, onde os gastos fetais são trocados por oxigênio e nutrientes. Uma função igualmente importante, entretanto, é antecipar as mudanças radicais na circulação que ocorrem no nascimento como consequência da abrupta ruptura da circulação placentária e o início da respiração. Para atender aos requerimentos complexos da circulação sistêmica pós-nascimento, o coração embrionário precisa desenvolver as quatro câmaras que podem receber ou bombear o fluxo total de sangue circulante por todo o corpo. O coração precisa se adaptar à condição dos pulmões do feto, os quais são pobremente desenvolvidos e durante grande parte do período fetal não processam uma vascularização que possa acomodar um grande fluxo sanguíneo. Esse dilema fisiológico é resolvido pela presença de dois *shunts* que permitem cada câmara do coração a manejar grandes quantidades de sangue enquanto poupam os canais vasculares pulmonares subdesenvolvidos.

A morfogênese cardíaca envolve interações celulares intrínsecas e interações moleculares, porém essas devem ocorrer contra a base da função mecânica em curso. Alguns desses mecanismos ainda são elusivos, mas outros estão tornando-se mais bem definidos por meio de pesquisas sobre o desenvolvimento cardíaco normal e anormal.

O desenvolvimento vascular no nível dos padrões brutos das artérias e das veias tem sido bem entendido há muitos anos. Mais recentemente, novos marcadores celulares e moleculares permitiram os investigadores a demarcar as origens celulares e os fatores controladores da diferenciação das artérias e veias em órgãos específicos ou regiões do corpo.

Desenvolvimento do Sangue e do Sistema Vascular

O desenvolvimento do sistema vascular começa na parede do saco vitelino durante a terceira semana de gestação (18 dias) com a formação das ilhotas sanguíneas (Fig. 6.19). Nesse momento, o embrião já atingiu um tamanho muito grande para que a distribuição de oxigênio para todos os tecidos ocorra somente por difusão. Essa situação necessita do desenvolvimento muito inicial do coração e do sistema vascular. Como os tecidos que normalmente produzem células sanguíneas em adultos ainda não começaram a se formar, a hematopoiese do saco vitelino serve como adaptação temporária para acomodar as necessidades imediatas do embrião.

A origem e a natureza das células que constituem as ilhotas sanguíneas são tópicos de duas principais hipóteses. De acordo com a hipótese existente há mais tempo, as células fundadoras das ilhotas sanguíneas, chamadas **hemangioblastos**, têm capacidade de desenvolvimento bipotente e podem dar origem tanto para células endoteliais como células-tronco hematopoiéticas. Quando o comprometimento é realizado para uma dessas duas linhagens, as células-filhas perdem a capacidade de formar o outro tipo celular. Uma hipótese mais recente postula que no momento em que o saco vitelino é colonizado pelos hemangioblastos essas células já foram segregadas para as linhagens hematopoiética e endotelial. Pesquisas em embriões de camundongos sugerem que ao invés das ilhotas sanguíneas, as células hematopoiéticas agregam-se em uma faixa de sangue que circunda o saco vitelino.

Hematopoiese Embrionária

Células precursoras hemangiogênicas surgem primeiramente no mesoderme posterolateral durante a gastrulação e de lá migram para os primeiros órgãos hematopoiéticos (Fig. 17.1). Sob a influência das **Runx-1**, alguns de seus progenitores seguem a linhagem hematopoiética, enquanto outros, respondendo ao **Hoxa-3**, entram na linhagem endotelial. Ainda, outros progenitores entrarão em uma terceira linhagem e eventualmente formarão as células musculares não estriadas vasculares. Apesar da formação das células sanguíneas (**hematopoiese**) começarem no saco vitelino, as células derivadas do saco vitelino são rapidamente substituídas por células sanguíneas que são independentemente derivadas de outros locais de hematopoiese (Fig. 17.2).

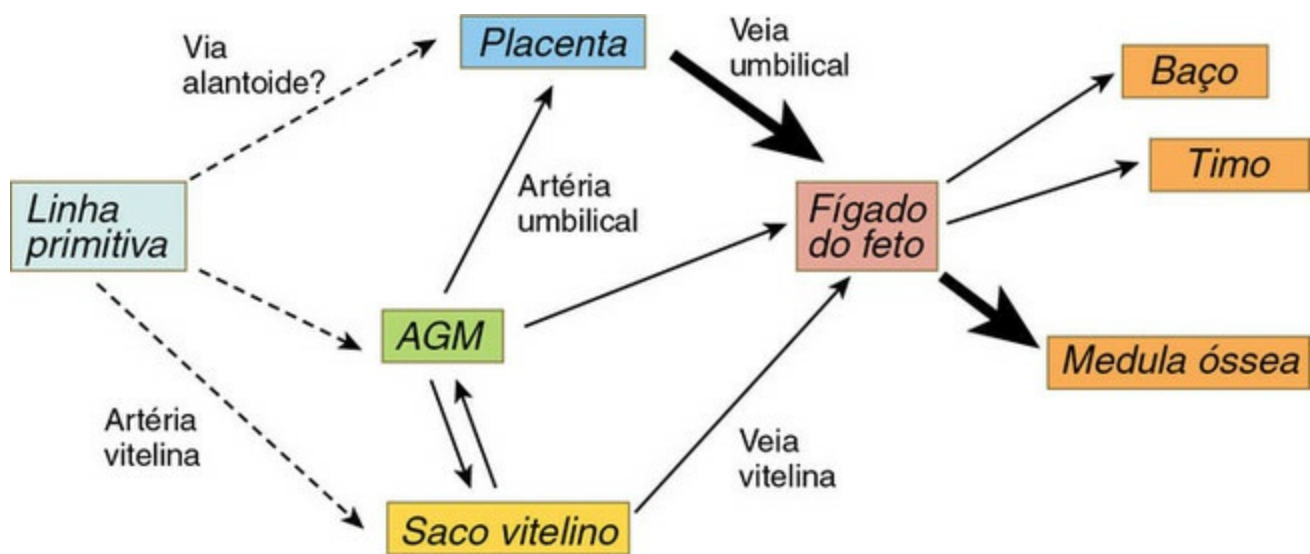


FIG. 17.1 Locais da hematopoiese embrionária e vias através das quais os órgãos são semeados por células sanguíneas embrionárias.

AGM, região aorta/crista genital/mesonefros. (Adaptado de Mikkola HKA, Orkin SH.: Development 133:3733-3744, 2006.)

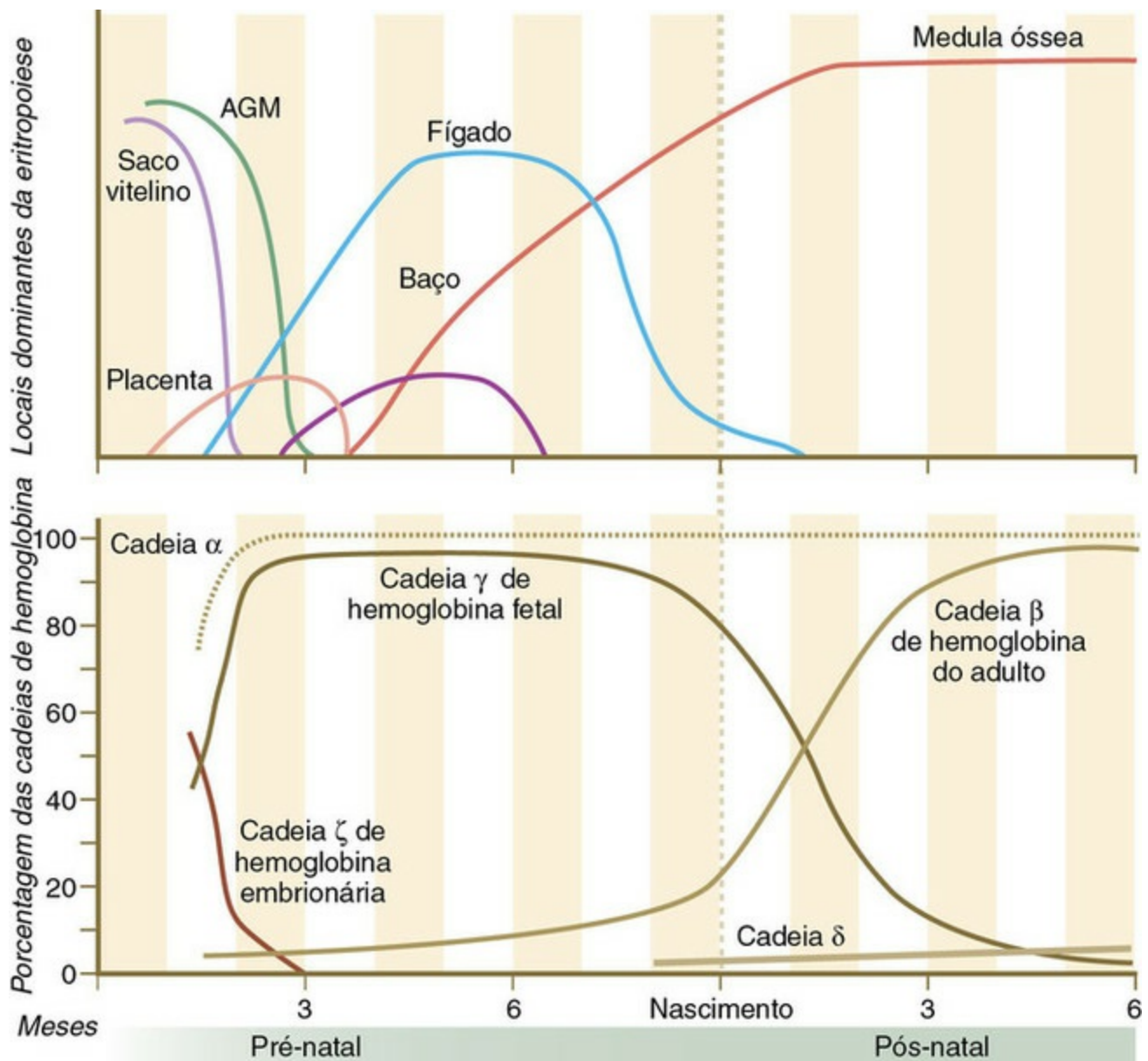


FIG. 17.2 Locais de hematopoiese (*acima*) e as fases da síntese de hemoglobina (*abaixo*) no embrião humano.

O gráfico *superior* realça a importância relativa dos vários locais de hematopoiese. O gráfico *inferior* mostra as porcentagens das diferentes cadeias polipeptídicas hemoglobina presentes no sangue em qualquer momento. A cadeia α é tratada separadamente das outras. AGM, região aorta/crista genital/mesonefros. (Baseado em Carlson B: Patten's foundations of embryology, ed 6, New York, 1996, McGraw-Hill.)

As ilhotas sanguíneas contêm **células-tronco hematopoiéticas** pluripotentes que podem originar a maioria dos tipos celulares encontrados no sangue do embrião. Os eritrócitos produzidos no saco vitelino são células nucleadas grandes que adentram na corrente sanguínea antes do tubo cardíaco começar a bater, aproximadamente no 22º dia de gestação. Nas primeiras seis semanas, os eritrócitos circulantes são largamente derivados do saco vitelino, mas, durante esse tempo, as preparações para os próximos estágios da hematopoiese estão ocorrendo.

A análise de embriões humanos mostrou que, começando no 28º dia, a **hematopoiese intraembrionária** definitiva começa em pequenas aglomerações celulares (**aglomerações para-aórticas**) no mesoderme esplâncnico associado à parede ventral da aorta dorsal e rapidamente, em subsequência, na **região aorta/crista genital/ mesonefros (AGM)**. Células precursoras da região AGM fazem seu caminho através do sangue para as regiões de formação do sangue no fígado, saco vitelino e na placenta. Células-tronco hematopoiéticas formadas no AGM, no saco vitelino e na placenta são transportadas para o fígado via circulação para o fígado (Fig. 17.1). Entre 5 e 6 semanas de gestação, os locais de hematopoiese tornam-se proeminentes no fígado. Em ambos, saco vitelino e locais iniciais da hematopoiese embrionária, as células endoteliais, elas mesmas, brevemente retêm a capacidade de produzir células formadoras de sangue. Há agora evidências de que na região AGM, gás de óxido nítrico sinalizante, resultado da tensão de cisalhamento causada pelo fluxo sanguíneo nas células endoteliais, podem induzir sua transformação em células-tronco hematopoiéticas.

Os eritrócitos produzidos pelo fígado são um pouco diferentes dos eritrócitos derivados do saco vitelino. Apesar de ainda serem consideravelmente maiores do que as células sanguíneas vermelhas de um adulto normal, os eritrócitos derivados do fígado são anucleados e contêm diferentes tipos de hemoglobina. Entre 6 e 8 semanas de gestação em humanos, o fígado substitui o saco vitelino como fonte principal de células sanguíneas. Apesar de o fígado continuar a produzir células sanguíneas vermelhas até o período neonatal inicial, sua contribuição começa a declinar no sexto mês de gravidez. Nesse momento, a formação de células sanguíneas migra para a medula óssea, local definitivo da hematopoiese em adultos. Essa migração é controlada pelo cortisol secretado pelo córtex adrenal. Na ausência de cortisol, a hematopoiese mantém-se confinada no fígado. Antes de a hematopoiese tornar-se bem estabelecida na medula óssea, pequenas quantidades de formação de sangue também podem ocorrer no omento e, possivelmente, no baço.

Aspectos Celulares da Hematopoiese

As primeiras **células-tronco hematopoiéticas** que surgem no embrião são verdadeiramente pluripotentes e por isso podem dar origem a todos os tipos celulares encontrados no sangue ([Figura 17.3](#)). Essas **células-tronco pluripotentes**, por vezes chamadas **hemocitoblastos**, têm grande habilidade proliferativa. Elas produzem um vasto número de progenitoras, a maioria dessas são células do próximo estágio de diferenciação, mas elas também produzem uma pequena quantidade de seu tipo de célula-tronco original, que age como uma reserva capaz de reabastecer linhas individuais de células em caso de necessidade. Bem no início do desenvolvimento, a linha de células formadoras de sangue ativas subdividem-se em duas linhagens distintas. **Células-tronco linfóides** fundamentalmente formam as duas linhas de linfócitos: **linfócitos B** (que são responsáveis pela produção de anticorpos) e **linfócitos T** (que são responsáveis pelas reações imunológicas celulares). **Células-tronco mielóides** são precursoras para outras linhas de células sanguíneas: eritrócitos, os granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), monócitos e plaquetas. A segunda geração das células-tronco (linfoide e mieloide) ainda é pluripotente, apesar de sua potência de desenvolvimento ser restrita, pois nem células linfóides nem células mielóides podem formar as progenitoras do outro tipo.

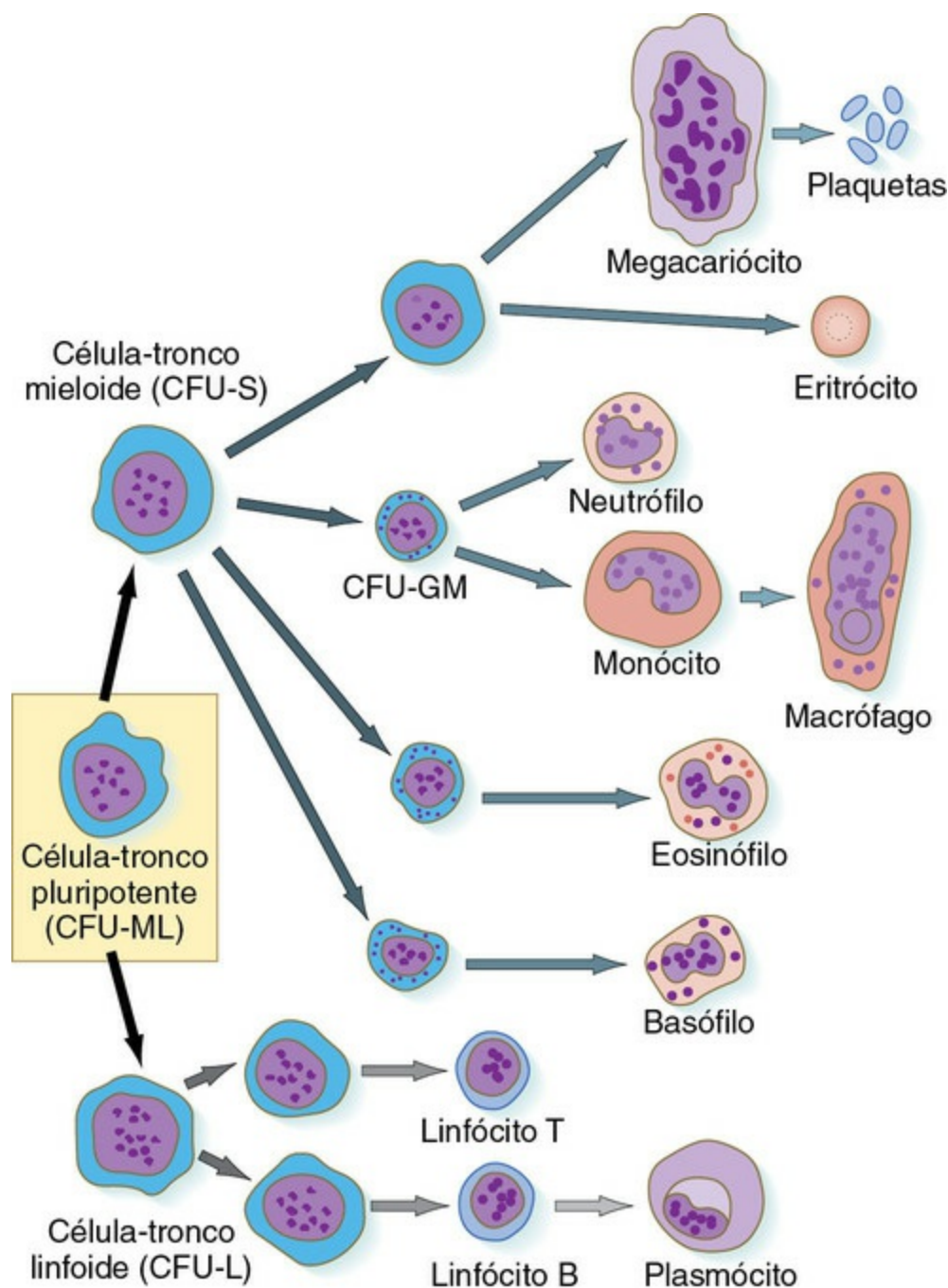


FIG. 17.3 As principais linhagens de células durante a hematopoiese. Células sanguíneas maduras são mostradas à *direita*. CFU, unidade formadora de colônia; GM, granulócitos e monócitos; L, linfócitos; ML, mieloide e linfóide; B, baço.

Decorrentes de seu comportamento em certas situações experimentais, as células-tronco hematopoiéticas são comumente chamadas de **unidades formadoras de colônias (CFUs)**. A primeira geração de células-tronco é chamada CFU-ML, porque pode originar as linhagens celulares mieloides e linfóides. Células-tronco da segunda geração são chamadas CFU-L (linfócitos), CFU-S (baço) (determinadas a partir de experimentos nos quais a diferenciação de células-tronco foi estudada em baços irradiados). Em alguns casos, as progenitoras de CFU-ML e CFU-S são **células-tronco comprometidas**, as quais são capazes de formar apenas um tipo de célula sanguínea madura. Para cada linhagem, os tipos celulares em formação devem passar por diversos estágios de diferenciação antes de atingir seu fenótipo maduro.

O que controla a diversificação das células-tronco em linhagens celulares específicas?

Experimentos iniciados nos anos 1970 forneceram evidências da existência de **fatores estimulantes de colônias (CSFs)** específicos para cada linhagem celular. As CSFs são proteínas difusíveis que estimulam a proliferação das células-tronco hematopoiéticas. Algumas CSFs atuam em vários tipos de células-tronco, outras, estimulam somente um tipo. Apesar de ainda haver muito a se aprender sobre os locais de origem e as formas de ação das CSFs, muitas CSFs parecem ser produzidas localmente nas células do estroma da medula óssea e algumas parecem ser armazenadas na matriz extracelular local. As CSFs são ligadas por um pequeno número de receptores de superfície presentes nas células-tronco alvo. Funcionalmente, as CSFs representam mecanismos para estimulação da expansão de tipos celulares sanguíneos específicos quando houver necessidade. O reconhecimento da existência das CSFs tem incitado interesse considerável em suas aplicações clínicas em condições caracterizadas pela deficiência de células sanguíneas brancas (leucopenia).

Alguns genes *Hox*, especialmente os genes das famílias *Hoxa* e *Hoxb*, têm um importante papel em alguns aspectos da hematopoiese. A exposição da medula óssea a oligonucleotídeos antisense contra genes *Hox* específicos resulta na supressão de linhagens específicas de diferenciação das células do sangue. Reciprocamente, a superexpressão projetada de genes, como *Hoxb-8*, *Hoxa-9* e *Hoxa-10*, causam leucemia em camundongos. Evidências do envolvimento dos genes *Hox* nas patogêneses da leucemia humana estão aumentando. Uma importante função dos genes *Hox* na hematopoiese é a regulação da proliferação. Diversos fatores de crescimento, especialmente a proteína morfogênica óssea-4 (BMP-4), proteínas *Ihh* e *Wnt* são importantes na estimulação e manutenção da atividade das células-tronco hematopoiéticas.

Eritropoiese

A formação das células sanguíneas vermelhas (**eritropoiese**) ocorre em três ondas durante o período embrionário. A primeira onda começa com os precursores dentro do saco vitelino que produzem eritrócitos primitivos nucleados que maturam na corrente sanguínea. A segunda onda também se inicia no saco vitelino, mas as células precursoras colonizam, então, o fígado embrionário e produzem a primeira de uma geração de eritrócitos que são predominantes durante o período pré-natal. A terceira onda consiste de células precursoras que entram no fígado através do mesoderme da AGM e da placenta. Algumas dessas células progenitoras de eritrócitos definitivos enviam progênes diretamente do fígado para a corrente sanguínea como eritrócitos fetais definitivos. Outras semeiam a medula óssea e produzem eritrócitos do tipo adulto posteriormente no período fecal.

A linhagem eritrocítica representa uma linha de descendência a partir das células CFU-S. Apesar das células progenitoras de eritrócitos se restringirem somente à formação de células sanguíneas vermelhas, há muitas gerações de células precursoras (**Fig. 17.4**). Os estágios iniciais da eritropoiese são reconhecidos pelo comportamento das células precursoras em cultura e não por diferenças morfológicas ou bioquímicas. Esses são chamados de unidades formadoras de *bursts* eritroides (**BFU-E**) e **CFUs eritroides (CFU-**

E). Cada uma delas responde a diferentes fatores estimulantes. Os precursores CFU-S pluripotentes (Fig. 17.3) respondem à **interleucina-3**, um produto de macrófagos na medula óssea madura. Um hormônio designado como **promotor da atividade burst** estimula a mitose dos precursores BFU-E (Fig. 17.4). As células CFU-E, que têm uma capacidade proliferativa menor do que a célula BFU-E, requerem a presença de **eritropoietina** como fator estimulante.

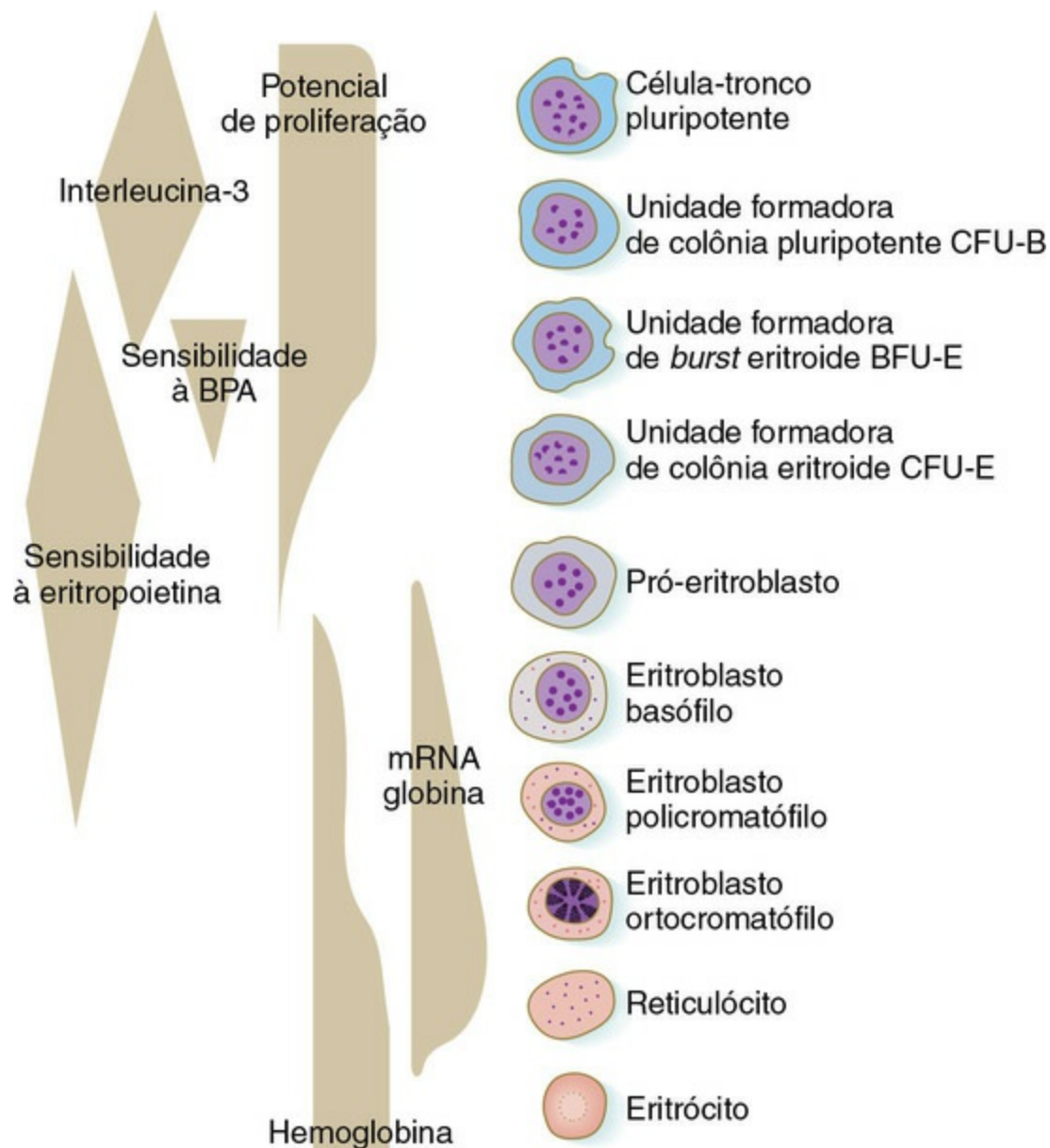


FIG. 17.4 À direita, Estágios morfológicos na diferenciação de uma célula vermelha do sangue a partir de uma célula-tronco pluripotente. À esquerda, Correlatos moleculares da diferenciação. A espessura do fundo sombreado é proporcional à quantidade nas fases correspondentes da eritropoiese. BFU, unidades formadoras de colônias eritroides; BPA, *Burst-promoting activity*; CFU, unidade formadora de colônia; E, eritroide; B, baço.

A eritropoietina é uma glicoproteína que estimula a síntese de RNAm para globina e é primeiramente produzida no fígado do feto. Posteriormente no desenvolvimento, a síntese muda para os rins, que se mantêm como local de produção de eritropoietina em adultos. Em condições de hipóxia (p. ex., por perda de sangue ou altas altitudes), a

produção de eritropoietina pelos rins aumenta, estimulando, portanto, a produção de mais células sanguíneas vermelhas para compensar a necessidade aumentada. Na eritropoiese em adultos, o estágio da CFU-E parece ser o mais responsivo às influências ambientais. A placenta aparentemente é insensível à eritropoietina e essa propriedade isola o embrião de mudanças nos níveis de eritropoietina na mãe e elimina a influência da eritropoietina fetal no aparato materno de formação do sangue.

Em uma ou duas gerações após o estágio da CFU-E, sucessivas gerações de células precursoras de eritrócitos podem ser reconhecidas por sua morfologia. O primeiro estágio reconhecível é o **pró-eritroblasto** ([Fig. 17.5](#)), uma célula grande e altamente basófila que ainda não produz hemoglobina o suficiente para ser detectada em análise citoquímica. Essas células possuem um núcleo grande, muita cromatina nuclear não condensada, numerosos ribossomos e alta concentração de RNAm de globina. Essas são características citológicas clássicas de uma célula não diferenciada.

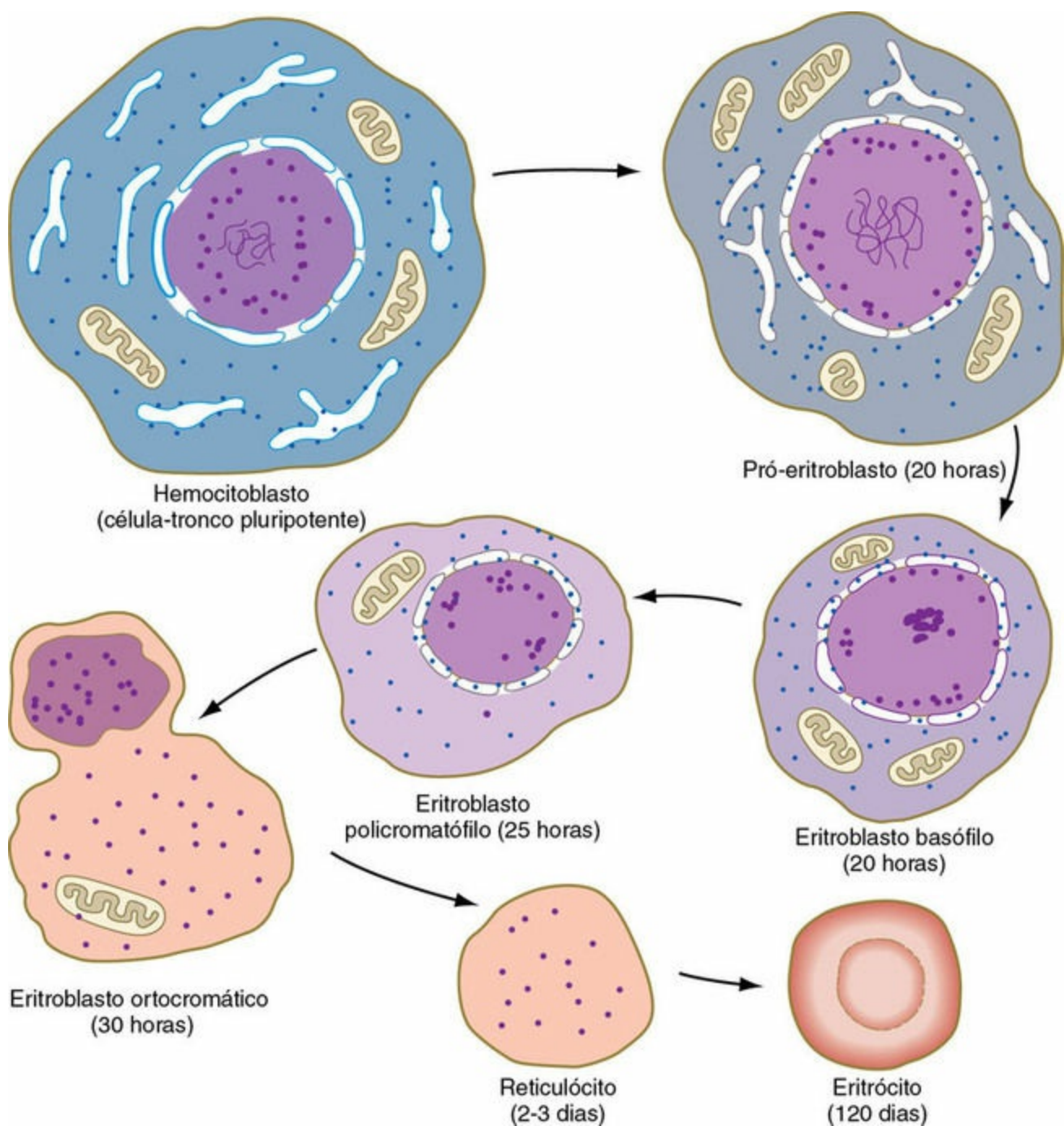


FIG. 17.5 Características estruturais da eritopoiese.

Em fases sucessivas, a basofilia citoplasmática diminui e a concentração de hemoglobina aumenta nas células.

Os estágios que se sucedem na diferenciação eritroide (**eritroblastos basófilos**, **policromatófilos** e **ortocromáticos**) são caracterizados pela progressiva mudança no equilíbrio entre o acúmulo de hemoglobina recém-sintetizada e o declínio da maquinaria RNA-produtora inicial e depois, o aparato proteína-sintetizante. O tamanho total da célula diminui e o núcleo torna-se cada vez mais **picnótico** (menor com cromatina mais condensada) até que é finalmente expulso no estágio do eritoblasto ortocromático. Após a perda do núcleo e da maioria das organelas citoplasmáticas, a célula sanguínea vermelha imatura, que ainda contém um pequeno número de polissomos, é um **reticulócito**. Reticulócitos são lançados na corrente sanguínea onde continuam a produzir pequenas quantidades de hemoglobina por um ou dois dias.

O estágio final da hematopoiese é o **eritrócito** maduro, que é uma célula diferenciada

terminal por causa da perda de seu núcleo e da maioria das organelas citoplasmáticas. Os eritrócitos em embriões são maiores do que nos adultos e em contrapartida têm ciclo de vida menor (50 a 70 dias no feto *versus* 120 dias em adultos).

Síntese da Hemoglobina e seu Controle

Ambas as células sanguíneas vermelhas e a hemoglobina nelas existente passam por transições nas isoformas durante o desenvolvimento embrionário. A molécula de hemoglobina adulta é um complexo composto por heme e quatro cadeias de globina: duas α e duas β . As subunidades α e β são produtos dos genes localizados nos cromossomos 16 e 11 (Fig. 17.6). Diferentes isoformas dessas subunidades são codificadas linearmente nesses cromossomos.

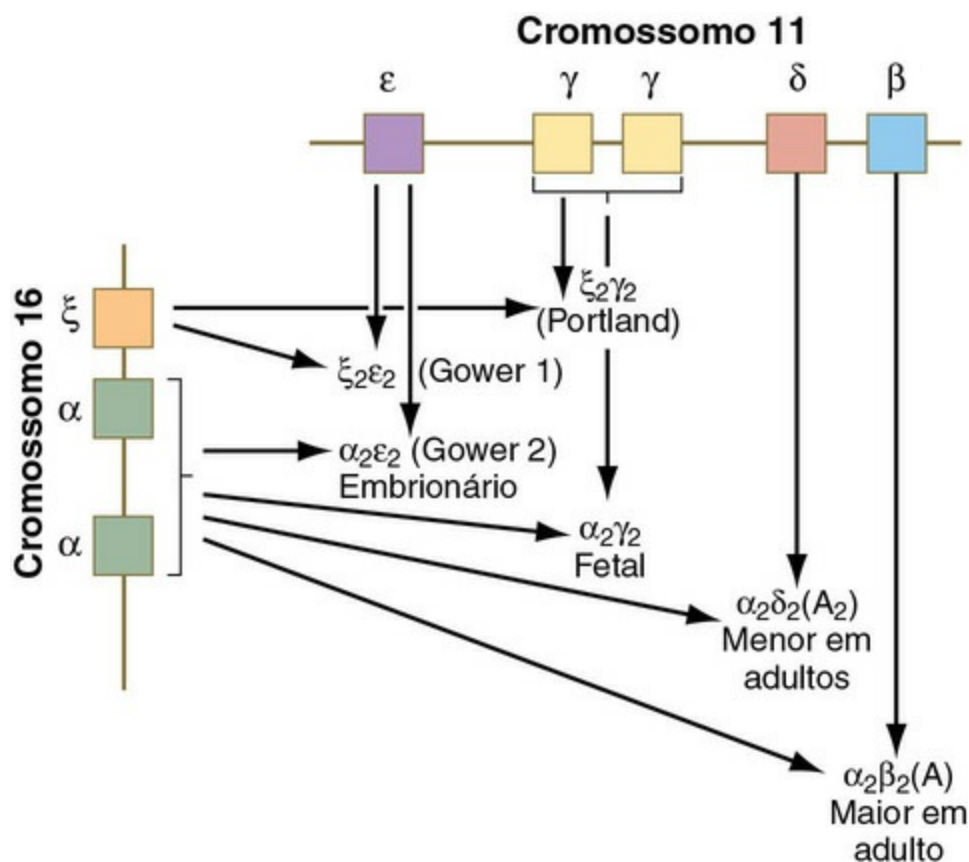


FIG. 17.6 Organização de genes de hemoglobina ao longo dos cromossomos 11 e 16 e a sua ativação sequencial durante o desenvolvimento embrionário.

Durante o período da hematopoiese no saco vitelino, isoformas embrionárias de globinas são produzidas. A primeira hemoglobina embrionária, às vezes chamada **Gower 1**, é composta de duas cadeias ζ (tipo- α) e duas cadeias ϵ (tipo- β). Após passar por um par de formas transitórias (Tabela 17.1), a síntese de hemoglobina entra no estágio fetal por 12 semanas, o que corresponde à migração do local da eritropoiese do saco vitelino para o fígado. A hemoglobina fetal consiste de duas cadeias adultas do tipo- α , que se formam bem no início da embriogênese, e duas cadeias γ , a principal isoforma fetal da cadeia β . A hemoglobina fetal é a forma predominante durante o restante da gestação. O

principal valor adaptativo da isoforma fetal da hemoglobina é que esta possui maior afinidade por oxigênio em relação à forma adulta. Isso é vantajoso para o feto, que depende da concentração de oxigênio no sangue da mãe. Começando aproximadamente na 30ª semana de gestação, há uma troca gradual da forma da hemoglobina fetal para adulta, sendo $\alpha_2\beta_2$ o tipo predominante. Uma variante menor, porém funcionalmente similar, é a $\alpha_2\delta_2$.

Tabela 17.1
Isoformas do Desenvolvimento da Hemoglobina Humana

Estágio de Desenvolvimento	Tipo de Hemoglobina	Composição da Cadeia Globina
Embrião	Gower 1	$\zeta_2\epsilon_2$
Embrião	Gower 2	$\alpha_2\epsilon_2$
Embrião	Portland	$\zeta_2\gamma_2$
Embrião a feto	Fetal	$\alpha_2\gamma_2$
Feto a Adulto	A (adulto)	$\alpha_2\beta_2$
Adulto	A ₂	$\alpha_2\delta_2$
Adulto	Fetal	$\alpha_2\gamma_2^*$

*A hemoglobina fetal expressada em adultos difere da verdadeira hemoglobina fetal por uma substituição de aminoácido na posição 136 da cadeia γ .

Adaptado de Brown MS: In Stockman J, Pochedly C, eds: *Developmental and neonatal hematology*, New York, 1988, Raven Press.

Formação dos Vasos Sanguíneos do Embrião

Não há vasos sanguíneos no início do desenvolvimento do embrião. Apesar das ilhotas de sangue aparecerem na parede do saco vitelino e canais vasculares extraembrionários em associação (Fig. 6.19), muitas das vasculaturas do embrião derivam de fontes intraembrionárias. Durante o período inicial de formação dos somitos, redes de pequenos vasos rapidamente aparecem em muitas regiões do corpo do embrião.

A formação dos vasos sanguíneos no embrião consiste de várias fases (Fig. 17.7). A primeira é a especificação de uma população de precursores vasculares, chamados **angioblastos**. Essas células se organizam em um **plexo capilar primário** por meio de um processo chamado **vasculogênese**. Para acompanhar o ritmo do rápido crescimento do embrião, o plexo capilar primário rapidamente se reorganiza através da reabsorção dos vasos existentes e o espalhamento de novas ramificações para suportar a rede vascular em expansão. O processo tardio é chamado de **angiogênese**. A angiogênese continua não somente no período pré-natal, mas também durante a vida adulta, uma vez que tecidos e órgãos continuamente se adaptam às mudanças nas condições de vida, se normais ou patológicas.

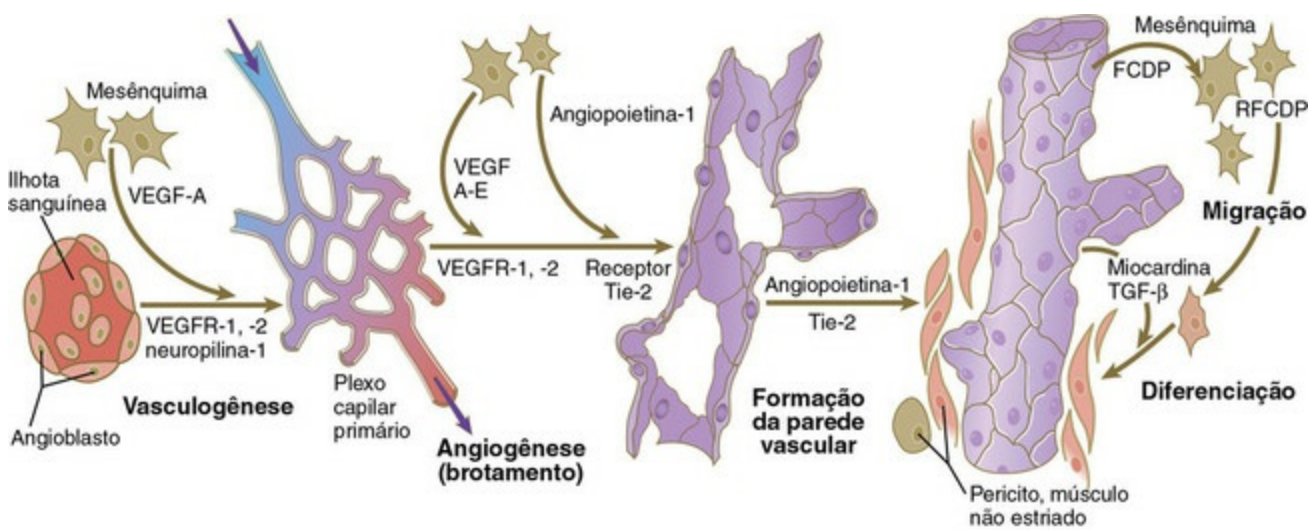


FIG. 17.7 Esquema ilustrando a vasculogênese, angiogênese e montagem da parede vascular.

Angioblastos, inicialmente expressando receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-2), são estimulados por fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A), secretado pelo mesênquima ao redor, para formar o plexo capilar primário pelo processo da vasculogênese. Sob estímulo adicional dos fatores de crescimento, células endoteliais competentes do plexo capilar primário formam brotos vasculares nos primeiros estágios de angiogênese. Isto é seguido pelo recrutamento de células mesenquimais circundantes de modo a formar os elementos celulares da parede vascular. FCDP, fator de crescimento derivado de plaquetas, RFCDP, receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas; TGF- β , fator de crescimento transformante- β .

Estudos descritivos detalhados e experimentos de transplantação envolvendo marcadores celulares intrínsecos ou marcadores de anticorpos monoclonais enxerto-específicos mostraram que os **angioblastos** surgem da maioria dos tecidos do mesoderme do corpo, exceto o notocorda e mesoderme precordial ([Tabela 17.2](#)). Vasos sanguíneos do embrião são formados a partir dos angioblastos por três mecanismos principais. Muitos dos vasos sanguíneos mais calibrosos, como a aorta dorsal, são formados pela coalescência do angioblasto *in situ*. Outros canais igualmente calibrosos, como o endocárdio, são formados por angioblastos migrando para a região proveniente de outros locais. Outros vasos, especialmente vasos intersegmentais dos principais eixos do corpo e vasos do sistema nervoso central, surgem como brotos vasculares dos vasos mais largos existentes. Muitos dos angioblastos do tronco são originalmente associados ao mesoderme esplâncnico.

Tabela 17.2

Distribuição de Angioblastos Endógenos em Tecidos Embrionários

Tecidos	Angioblastos
Cefálico	
Mesoderme Paraxial	+
Mesoderme Lateral	+
Mesoderme Precordial	-
Notocorda	-
Cérebro	-
Crista Neural	-
Tronco	
Somitos Totais	+
Somitos da Metade Dorsal	+
Mesoderme da Placa Segmentar	+
Mesoderme Lateral Somático	+
Mesoderme Lateral Esplâncnico	+
Medula Espinhal	-

De Noden DM: *Ann NY Acad Sci* 588:236-249, 1990.

O desenvolvimento dos processos que levam à formação inicial da aorta estão começando a ser entendidos. O endotélio da aorta recém pareada deriva do esplancopleura e requer uma interação com o endoderme subjacente para seu desenvolvimento. Enquanto as aortas ainda estão no estágio de pareamento, células derivadas dos somitos contribuem para suas paredes dorsais. Concomitantemente, o endotélio derivado do esplancopleura começa a originar aglomerados de células-tronco hematopoiéticas. Então, as células endoteliais derivadas de somitos dorsais aumentam em demasia as células endoteliais derivadas do esplancopleura ventral. Quando isso é completado, a hematopoiese, na aorta, cessa.

Todos os estágios da formação do sistema vascular ocorrem em resposta à influência dos potentes fatores de crescimento e seus receptores. A fase inicial do recrutamento da população de angioblastos do mesoderme é caracterizada pelo aparecimento do **receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-2)** nas suas superfícies (Fig. 17.7). Logo, em resposta à produção do **fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A)** pelo mesênquima circundante, a fase da vasculogênese ocorre, e os angioblastos formam os tubos celulares que se tornam a base do plexo capilar primário.

A formação dos brotos vasculares endoteliais, a base celular da angiogênese, ocorre no contexto das interações de VEGF/VEGFR-1 e VEGF/VEGFR-2, porém com um novo conjunto de agentes adicionados. Um fator de brotamento, a **angiopoietina-1**, interage com seu receptor, **Tie-2**, nas células endoteliais nos locais onde haverá a formação de brotos endoteliais. A via de sinalização **Notch** também é fortemente ligada à formação dos brotos vasculares (um denominador comum com outros sistemas de órgãos que exibem morfogênese ramificada), mas sua conexão com o mecanismo angiopoietina-1/Tie-2 permanece obscura.

O próximo passo na construção dos vasos sanguíneos é a formação da parede vascular, na qual tronco e extremidades derivam do mesoderme local que se associa com o

revestimento endotelial dos vasos. Na cabeça e em muitas outras áreas do sistema arco aórtico, o mesênquima derivado da crista neural ectodérmica é o maior contribuinte para o tecido conjuntivo e músculo não estriado da parede vascular. A crista neural, no entanto, não origina células endoteliais.

Uma via dupla de sinalização molecular está envolvida na construção das paredes de vasos sanguíneos. Em resposta à interação angiopoietina-1/Tie-2 que ocorre durante a angiogênese, as células endoteliais disparam sua própria molécula sinalizadora, **fator de crescimento plaquetário**, que estimula a migração de células mesenquimais em direção ao endotélio vascular. A liberação de outros fatores de crescimento (fator de crescimento transformante- β [TGF- β] e **miocardina**, regulador principal da formação da musculatura não estriada) pelas células endoteliais, estimula a diferenciação de células mesenquimais em musculatura não estriada vascular ou pericitos.

Pesquisas trouxeram esclarecimentos sobre a diferenciação do sistema arterial *versus* venoso. A identidade arterial ou venosa das células endoteliais é estabelecida bem no início de seu desenvolvimento, antes da angiogênese e antes do surgimento da circulação. As células endoteliais das artérias em formação expressam o ligante acoplado à membrana **Ephrin-B2**, enquanto as células endoteliais das veias em desenvolvimento expressam o receptor **Eph-B4** nas suas membranas superficiais. Esses fenótipos característicos resultam em diferentes cascatas de sinalização. Os vasos arteriais são os primeiros a se diferenciarem da base endotelial genérica, e um conjunto de sinais, começando pelo *sonic hedgehog (shh)*, finalmente leva à aquisição de um fenótipo arterial (**Fig. 17.8**). O **Notch**, um dos elos nessa cascata, não somente causa a progressão da sequência da diferenciação arterial levando à expressão de Ephrin-B2, mas também inibe a expressão da Eph-B4 e o caminho que leva ao fenótipo venoso. No que antes se assumia ser puramente um modelo pré-definido, a diferenciação venosa ocorre sob a influência de **COUP-TFII** (*Chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II*), que suprime a via arterial por inibir a sinalização Notch, mas é um fator determinante de diferenciação venosa, agindo a montante da Eph-B4. Sob a influência dos **Sox-18** e **Prox-1**, há formação de vasos linfáticos e ramificação das veias. Prox-1 é o principal regulador da identidade venosa. Em seguida, fatores fisiológicos e locais desempenham papel na diferenciação dos vasos sanguíneos. Quando o fluxo de sangue para o saco vitelino é reduzido significativamente, vasos programados para tornarem-se artérias desenvolvem características venosas; correspondentemente, veias em desenvolvimento expostas à pressão alta transformam-se em artérias.

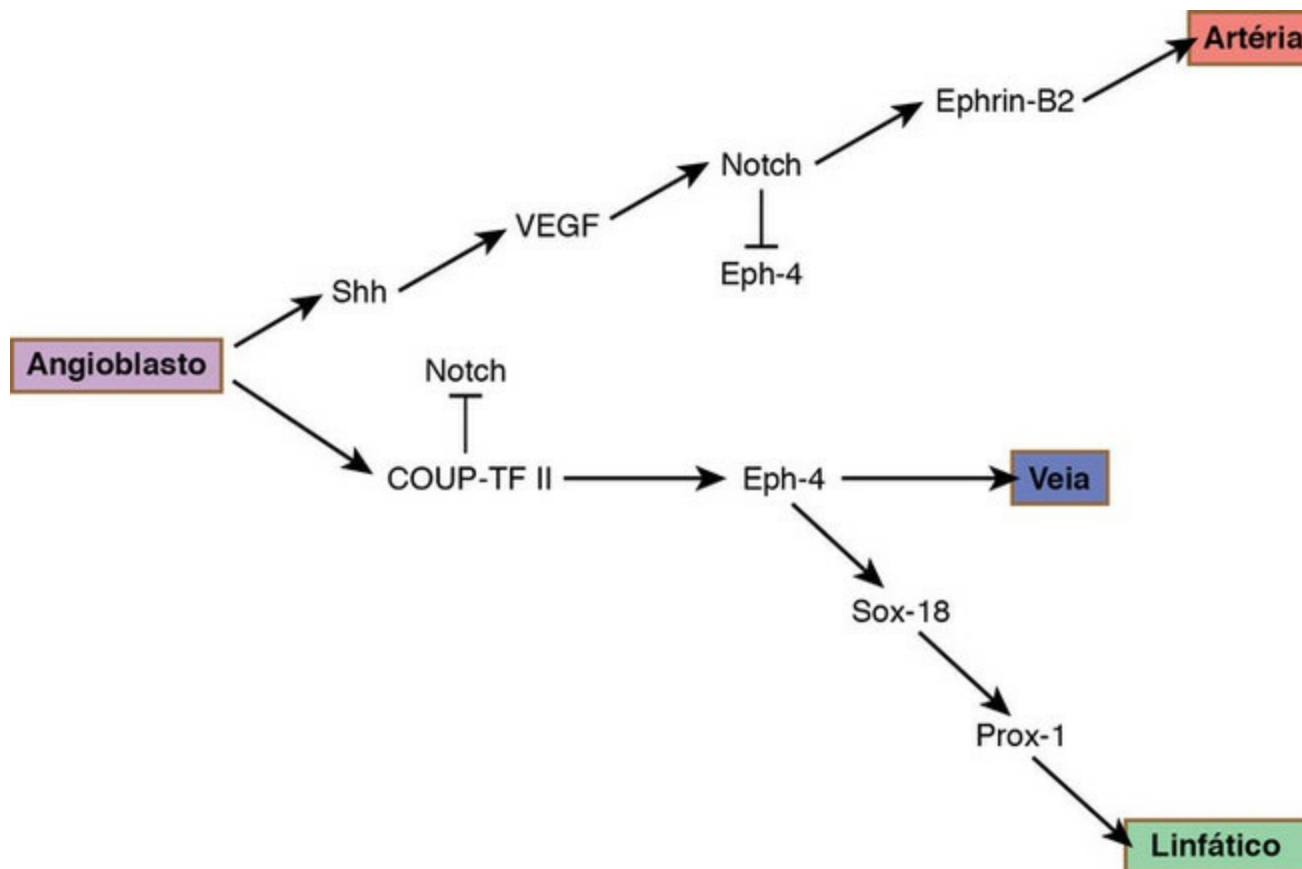


FIG. 17.8 Representação esquemática das principais vias que conduzem à diferenciação do endotélio arterial, venoso e linfático.
 COUP-TF II, fator II do promotor *upstream* de transcrição da albumina do frango; shh, *sonic hedgehog*; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular.

Como os mioblastos, os angioblastos parecem reagir aos estímulos ambientais locais que determinam um padrão morfológico específico de um vaso sanguíneo. Um achado inesperado é que o padrão da inervação periférica comumente determina o padrão das artérias menores. O crescimento das pontas das papilas das células endoteliais e o crescimento dos cones dos axônios das fibras nervosas em crescimento exacerbado contêm receptores que respondem notoriamente de forma semelhante às principais famílias de ligantes ambientais (**Tabela 17.3**). VEGF, secretado pelas fibras nervosas, age como um efetivo agente de padronização para os vasos sanguíneos. As células do músculo não estriado das artérias em desenvolvimento secretam um fator, **artemina**, que guia a extensão das fibras nervosas simpáticas pela parede de vasos.

Tabela 17.3

Resposta dos Cones de Crescimento Axonal e das Extremidades das Células Endoteliais aos Ligantes Ambientais

Ligante	Cones de Crescimento	Extremidades Endoteliais
Atraentes		
Semaforina	+	-
VEGF	-	+
Netrina	+	+
Slit	+	+
Repelentes		
Semaforina	+	+
Ephrin	+	+
Netrina	+	+
Slit	+	+

VEGF, Fator de crescimento endotelial vascular

Estudos com marcadores de angioblastos transplantados mostraram que algumas porções dessas células migram para longas distâncias. Os angioblastos que migraram para longe do local onde foram enxertados integraram-se aos vasos sanguíneos morfológicamente normais nas áreas em que se estabeleceram.

Fatores locais também influenciam na iniciação da vasculogênese. Em alguns órgãos (p. ex., fígado) ou partes de órgãos (p. ex., os brônquios no sistema respiratório), os vasos sanguíneos que suprem essas regiões surgem do mesoderme local, enquanto outros órgãos (p. ex., os rins metanéfricos) ou partes de órgãos (p. ex., os alvéolos pulmonares) são supridos por vasos sanguíneos que crescem no mesênquima de outros tecidos. Neste último tipo de mecanismo de vascularização, há crescente evidência de que primórdios destes órgãos produzem os seus próprios **fatores de angiogênese** que estimulam o crescimento de brotos vasculares (promovendo a mitose das células endoteliais) no mesênquima glandular. Os vasos sanguíneos nas proximidades, por sua vez, influenciam a morfogênese e diferenciação de muitas estruturas (p. ex., pâncreas, glomérulo, fígado) com as quais estão associados.

Desenvolvimento das Artérias

Aorta, Arcos Aórticos e seus Derivados

A aorta dorsal forma-se da agregação direta das células precursoras de endotélio derivadas da placa lateral do mesoderme. Essas células formam um vaso diretamente por meio do mecanismo de vasculogênese. A vasculogênese é estimulada por VEGF e outros fatores produzidos pelo endoderme e BMP no mesoderme lateral. Quando primeiramente formados, a parte cranial da aorta dorsal é um pareado, com cada membro localizado lateralmente à linha média. A razão é que, na linha média, o notocorda secreta o antagonista de BMP, **noggin** e **cordina**, os quais inibem a atividade do BMP e também inativam as influências vasculogênicas do endoderme. No final da quarta semana, as células-tronco hematopoiéticas formam o revestimento da parte ventral da aorta (p. 409).

O sistema dos arcos aórticos no embrião humano é organizado pelos mesmos

princípios que o sistema arterial de suprimento sanguíneo das brânquias de muitos vertebrados aquáticos inferiores. O sangue sai de um ventrículo comum no coração para uma raiz aórtica ventral, a partir da qual é distribuído para os arcos branquiais por pares de arcos aórticos (**Fig. 17.9**). Em vertebrados com guelras, os arcos aórticos arteriais ramificam-se em leitos capilares, onde o sangue é reoxigenado enquanto passa pelas guelras. Em embriões de mamíferos, os arcos aórticos permanecem vasos contínuos, pois a troca de gases ocorre na placenta e não nos arcos faríngeos. Os arcos aórticos esvaziam em aortas dorsais pareadas onde o sangue entra na circulação sistêmica normal. Em embriões humanos, os arcos aórticos não estão todos sempre presentes ao mesmo tempo. A sua formação e remodelação mostram gradiente craniocaudal pronunciado. O sangue do trato de saída do coração (região tronco-cone) flui para o **saco aórtico**, que difere da região tronco-cone na constituição de suas paredes. Os arcos aórticos ramificam do saco aórtico.

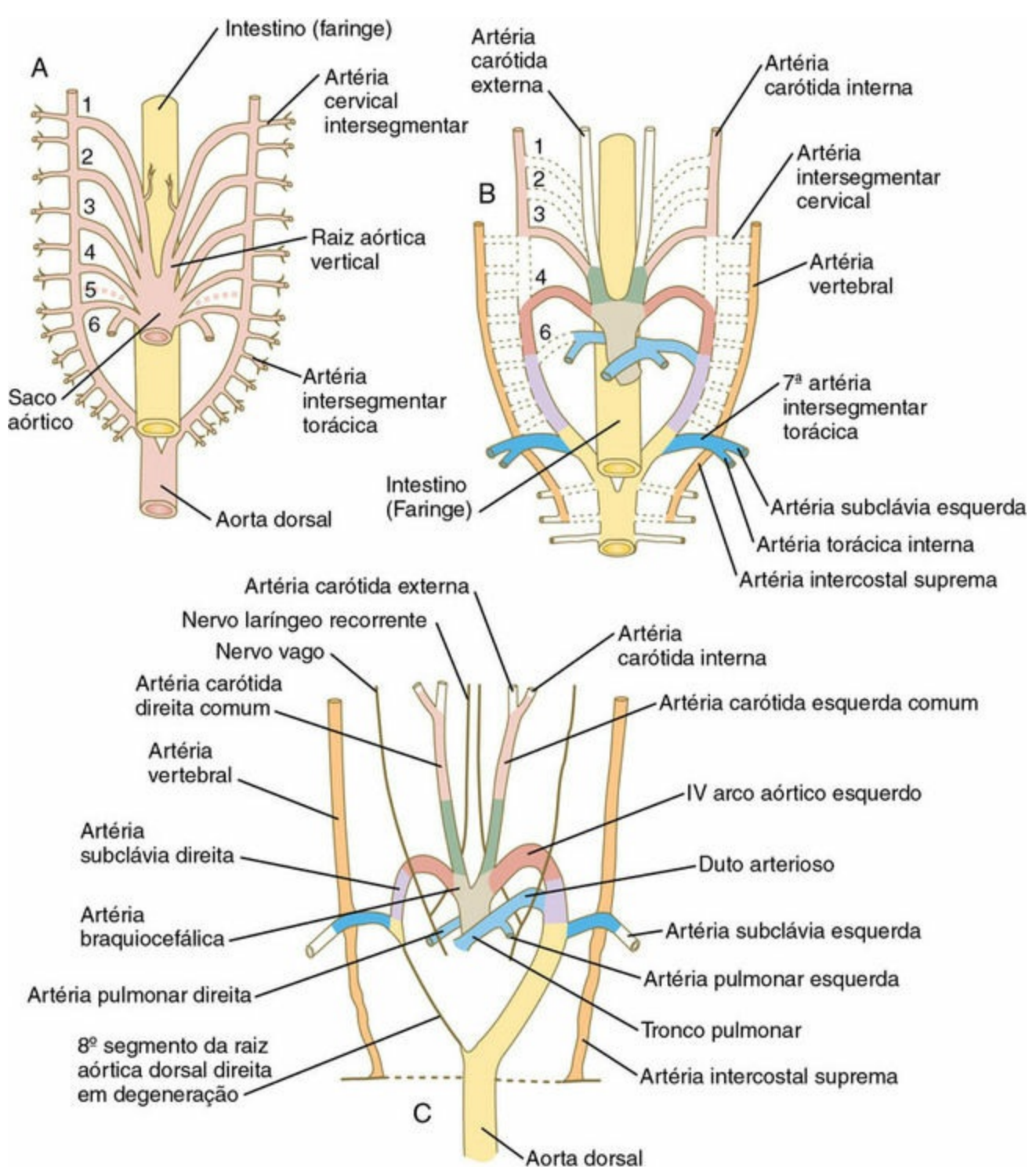


FIG. 17.9 **A**, Representação esquemática do sistema de arco aórtico embrionário. **B** e **C**, Etapas posteriores da transformação do sistema de arco aórtico em humanos. Disposição do nervo laríngео recorrente em relação ao quarto arco direito e O sexto arco esquerdo também é apresentado em **C**.

A anatomia do desenvolvimento do sistema dos arcos aórticos ilustra bem o princípio da adaptação morfológica do leito vascular durante os diferentes estágios da embriogênese (Tabela 17.4). O desenvolvimento continuado das regiões cranial e cervical ocasiona componentes dos primeiros três arcos e raízes aórticas associadas a serem remodelados para o sistema arterial carotídeo (Fig. 17.9). Com a remodelação do tubo cardíaco e a divisão interna da via de saída em componentes aórtico e pulmonar, o quarto arco sofre uma adaptação assimétrica à assimetria inicial do coração. O quarto arco aórtico esquerdo é mantido como um canal principal (arco da aorta), o qual transporta

toda a vazão do ventrículo esquerdo do coração. O quarto arco direito está incorporado na artéria subclávia direita.

Tabela 17.4
Derivações do Sistema de Arcos Aórticos em Adultos

Lado Direito		Lado Esquerdo
Arcos Aórticos		
1	Desaparecimento da maior parte da estrutura Parte da artéria maxilar	Desaparecimento da maior parte da estrutura Parte da artéria maxilar
2	Desaparecimento da maior parte da estrutura Artérias hioide e estapédica	Desaparecimento da maior parte da estrutura Artérias hioide e estapédica
3	Parte ventral – artéria carótida comum Parte dorsal – artéria carótida interna	Parte ventral – artéria carótida comum Parte dorsal – artéria carótida interna
4	Parte proximal da artéria subclávia direita	Parte do arco da aorta
5	Raramente reconhecível, mesmo em embriões no início do desenvolvimento	Raramente reconhecível, mesmo em embriões no início do desenvolvimento
6 (pulmonar)	Parte da artéria pulmonar direita	Duto arterioso Parte da artéria pulmonar esquerda
Raízes Aórticas Ventrals		
Cranial ao terceiro arco	Artéria carótida externa	Artéria carótida externa
Entre terceiro e quarto arcos	Artéria carótida comum	Artéria carótida comum
Entre quarto e sexto arcos	Artéria braquiocéfálica direita	Parte ascendente da aorta
Raízes Aórticas Dorsais		
Cranial ao terceiro arco	Artéria carótida interna	Artéria carótida interna
Entre terceiro e quarto arcos	Desaparecimento da Estrutura	Desaparecimento da estrutura
Entre quarto arco e arco pulmonar	Parte central da artéria subclávia direita	Aorta descendente
Caudal ao arco pulmonar	Desaparecimento da Estrutura	Aorta descendente

Livros de embriologia tradicionalmente descrevem o sistema de arcos aórticos, como consistindo em seis pares de arcos vasculares, mas os quinto e sexto arcos nunca aparecem como canais vasculares discretos semelhantes aos do primeiro ao quarto arcos. O quinto arco aórtico, se é que existe, não é representado por mais do que alguns capilares. O sexto (**arco pulmonar**) surge como um plexo capilar associado ao início da traqueia e dos brotos pulmonares. O plexo capilar é alimentado por artérias segmentares ventrais decorrentes da aorta dorsal emparelhadas nesta região (**Fig. 17.10**). O equivalente do sexto arco é representado por um segmento distal discreto (artéria ventral segmentar) ligada à aorta dorsal e um segmento proximal plexo-similar que estabelece uma conexão entre o saco da aorta na base do quarto arco e o componente distal segmentar. Com o alongamento do divertículo respiratório e brotos pulmonares iniciais, partes da rede capilar pulmonar se consolidam para formar um par de **artérias pulmonares** discretas que se conectam ao sexto arco putativo. Embora o termo **sexto arco aórtico** seja frequentemente usado na literatura anatômica e clínica, **arco pulmonar** é um termo mais apropriado, pois não implica equivalência aos outros arcos da aorta.

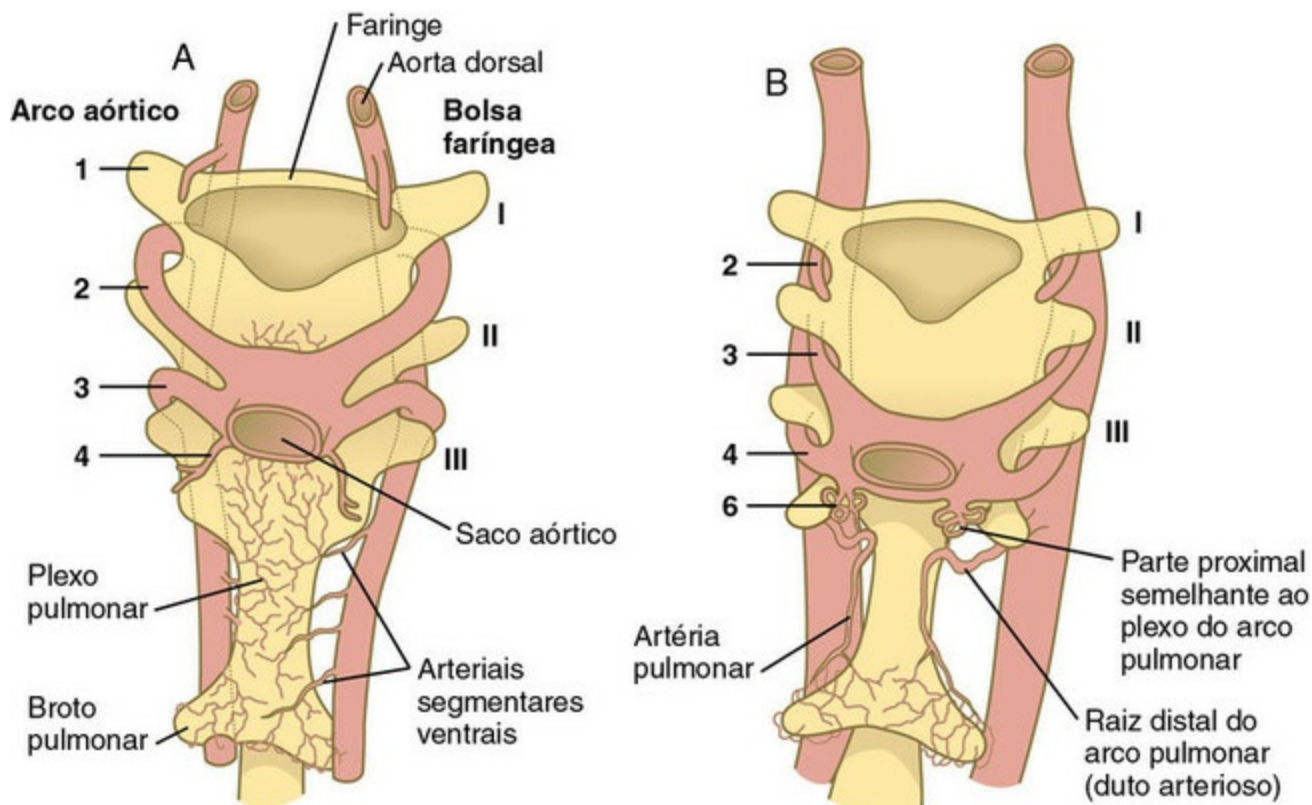


FIG. 17.10 A e B, Desenvolvimento do arco pulmonar, mostrando o plexo pulmonar inicial em relação às várias artérias segmentares ventrais associadas ao divertículo respiratório inicial (A) e a sua consolidação em vasos separados, que estabelecem uma ligação com as bases dos quartos arcos aórticos (B). (Baseado em DeRuiter MC and others: Anat Embryol 179:309-325, 1989.)

Semelhante ao quarto arco aórtico, o arco pulmonar se desenvolve assimetricamente. No lado esquerdo, torna-se um grande canal. O segmento distal, que foi derivado a partir de uma artéria ventral, persiste como um canal principal (duto arterioso), que desvia o sangue a partir da artéria pulmonar esquerda na aorta (Fig. 17.9C). Os pulmões são protegidos por este *shunt* a partir do fluxo de sangue, que é maior do que a sua vasculatura pode lidar durante a maior parte do período intrauterino. No lado direito, o segmento distal do arco pulmonar regride e o segmento proximal (a base da artéria pulmonar direita) se ramifica a partir do tronco pulmonar.

A assimetria dos derivados dos arcos pulmonares conta para a diferença entre o curso dos nervos laríngeos recorrentes direito e esquerdo, que são ramos do nervo vago (nervo craniano X). Estes nervos, que suprem a laringe, se engancham em torno dos arcos pulmonares. Como o coração desce para dentro da cavidade torácica a partir da região cervical, o ponto de ramificação a partir do vago de cada nervo laríngeo recorrente é correspondentemente movido. No lado esquerdo, o nervo está associado ao duto arterioso (Fig. 17.9C), que persiste durante o período fetal e então ele é puxado profundamente na cavidade torácica. No lado direito, com a regressão da maior parte do arco pulmonar direito, o nervo move-se para o nível do quarto arco, o que constitui uma barreira anatômica. As posições dos nervos laríngeos recorrentes direito e esquerdo em um adulto refletem essa assimetria, com o nervo direito curvando sob a artéria subclávia direita (quarto arco) e o nervo esquerdo enganchando em torno do **ligamento arterioso** (o derivado adulto do canal arterial, o segmento distal do arco pulmonar esquerdo).

À medida que os arcos aórticos tornam-se modulados em sua configuração adulta,

barorreceptores especializados começam a formar. Um destes é o seio carotídeo, que está localizado na porção proximal da artéria carótida interna e é innervado por fibras do nervo glossofaríngeo. Da mesma forma, barorreceptores localizados na parte proximal da artéria subclávia direita e no arco aórtico entre as artérias carótida comum esquerda e subclávia são innervados por ramos do vago e nervos laríngeos recorrentes. Estruturas quimiossensoriais associadas aos arcos aórticos são os **corpos carotídeos** emparelhados, que estão localizados na bifurcação das artérias carótidas interna e externa e são innervados por um ramo do nervo glossofaríngeo e fibras nervosas simpáticas do gânglio cervical superior.

Principais Ramos da Aorta

No embrião inicial, quando as aortas dorsais ainda são vasos pareados, três conjuntos de ramos arteriais surgem a partir deles — **intersegmentar dorsal, segmentar lateral e segmentar ventral** (Fig. 17.11). Estes ramos passam por uma série de modificações na forma antes de assumirem suas configurações adultas (Tabela 17.5). As artérias segmentares ventrais surgem como vasos pareados que correm ao longo das paredes dorsal e lateral do intestino e saco vitelino. Com o fechamento do intestino e o estreitamento do mesentério dorsal, certos ramos se fundem na linha média, de modo a formar as artérias mesentéricas celíaca, superior e inferior.

Tabela 17.5
Principais Ramos Arteriais da Aorta

Vasos Embrionários	Derivações em Adultos
Ramos Intersegmentares Dorsais (Pareados)	
Intersegmentar cervical (1-16)	Ramos laterais unidos para formar as artérias vertebrais
Sétimos intersegmentares	Artérias subclávias
Intersegmentares torácicos	Artérias intercostais
Intersegmentares lombares	Artérias ilíacas
Ramos Segmentares Laterais	
Até 20 pares de vasos suprindo os mesonefros	Artérias adrenais, artérias renais, artérias gonadais (ovariana ou espermática)
Ramos Segmentares Ventrals*	
Vasos vitelinos	Artéria celíaca, artérias mesentéricas inferior e superior
Vasos alantóideos	Artérias umbilicais

*Originalmente pareadas em áreas onde a aorta embrionária consiste de componentes pareados

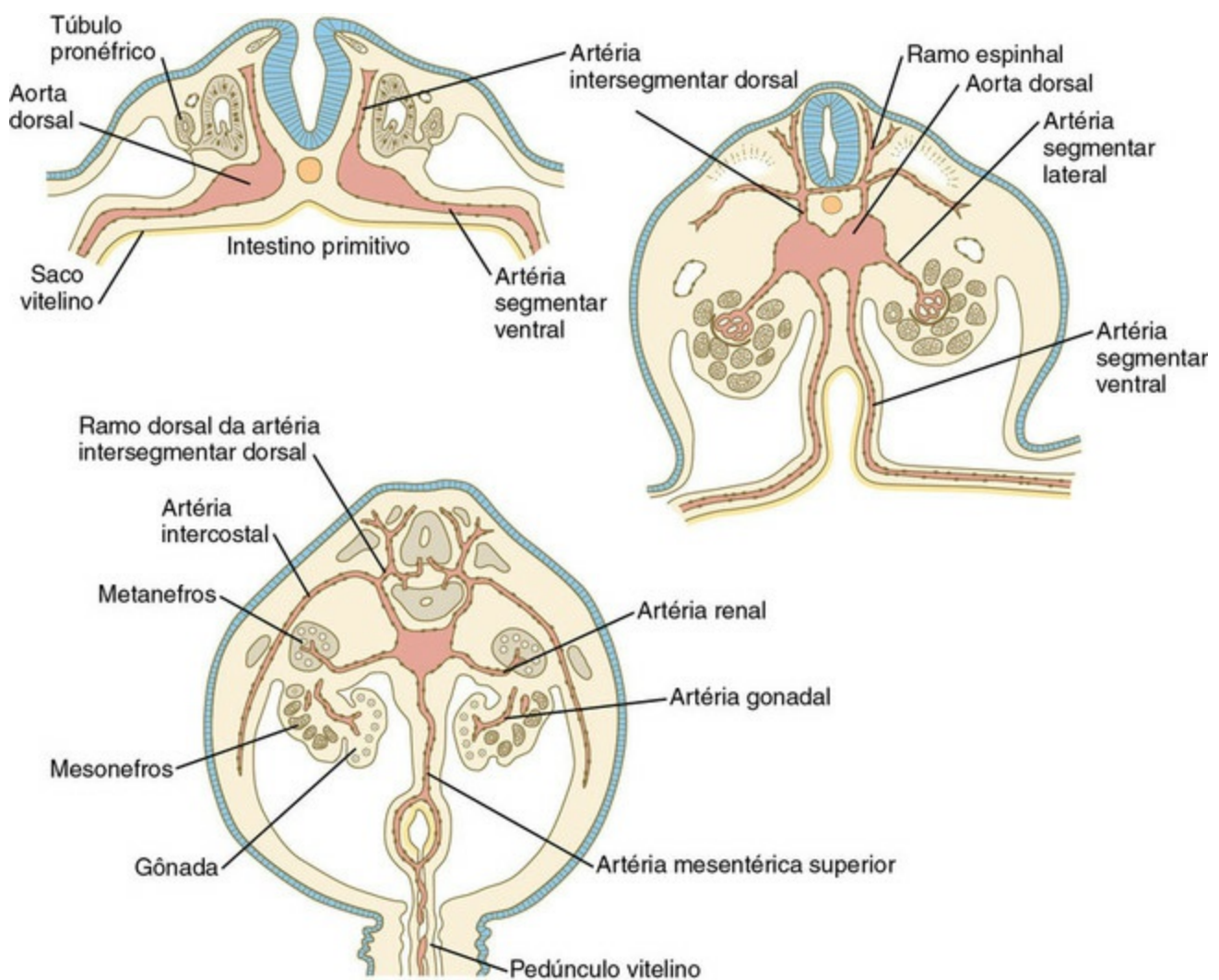


FIG. 17.11 Os tipos de ramos segmentares saindo da aorta abdominal em diferentes fases de desenvolvimento.

As **artérias umbilicais** começam como ramos segmentares ventrais puros suprindo o mesoderme alantoideano, mas posteriormente as suas bases conectam-se com vasos intersegmentares lombares. Os canais umbilicais mais proximais então regridem e os ramos intersegmentares tornam-se seus principais ramos fora da aorta. Como suas contrapartes subclávias nos braços, inicialmente os pequenos ramos arteriais (artérias ilíacas) que abastecem os brotos das pernas aparecem como componentes dos ramos intersegmentares dorsais (lombar) da aorta. Depois das artérias umbilicais incorporarem os segmentos proximais dos vasos intersegmentares, as artérias ilíacas surgem como ramificações das artérias umbilicais.

Artérias da Cabeça

As artérias que irrigam a cabeça surgem a partir de duas fontes. Ventralmente, o sistema de arco aórtico (do primeiro ao terceiro arcos e raízes correspondentes) dá origem às artérias que irrigam a face (**artérias carótidas externas**) e a parte frontal da base do encéfalo (**artérias carótidas internas**) (Fig. 17.9).

Ao nível da medula espinhal, as **artérias vertebrais**, que se formam por meio de conexões de ramos laterais das artérias intersegmentares dorsais, crescem para o encéfalo. Logo, se desviam para a linha média e se fundem com a **artéria basilar**, que já

foi anteriormente formada a partir da fusão das **artérias neurais longitudinais bilaterais** (**Fig. 17.12**). As artérias neurais longitudinais, que correm ao longo das laterais ventrais do encéfalo, a partir do mesencéfalo através da extremidade caudal do encéfalo posterior, representam o principal fornecimento arterial ao encéfalo durante a quarta semana de desenvolvimento. A artéria basilar corre ao longo da superfície ventral do tronco cerebral e abastece o tronco cerebral com uma série de artérias pareadas. À medida que a artéria basilar se aproxima do nível do diencéfalo e das artérias carótidas internas, conjuntos de ramos de cada um destes grandes vasos crescem para fora e se fundem para formar **artérias comunicantes posteriores**, que se juntam às circulações das artérias basilar e carótida interna. Dois outros pequenos ramos do sistema da carótida interna fundem-se na linha média para completar um anel vascular (**anel de Willis**) que está subjacente à base do diencéfalo e circunda o quiasma óptico e a haste hipofisária. O anel de Willis é uma adaptação estrutural que assegura um fornecimento de sangue contínuo, no caso de oclusão de algumas das principais artérias que alimentam o encéfalo. Além disso, é um marco estrutural que marca a transição entre os vasos sanguíneos do tronco derivados do mesoderme, e os da cabeça, que são principalmente originários da crista neural.

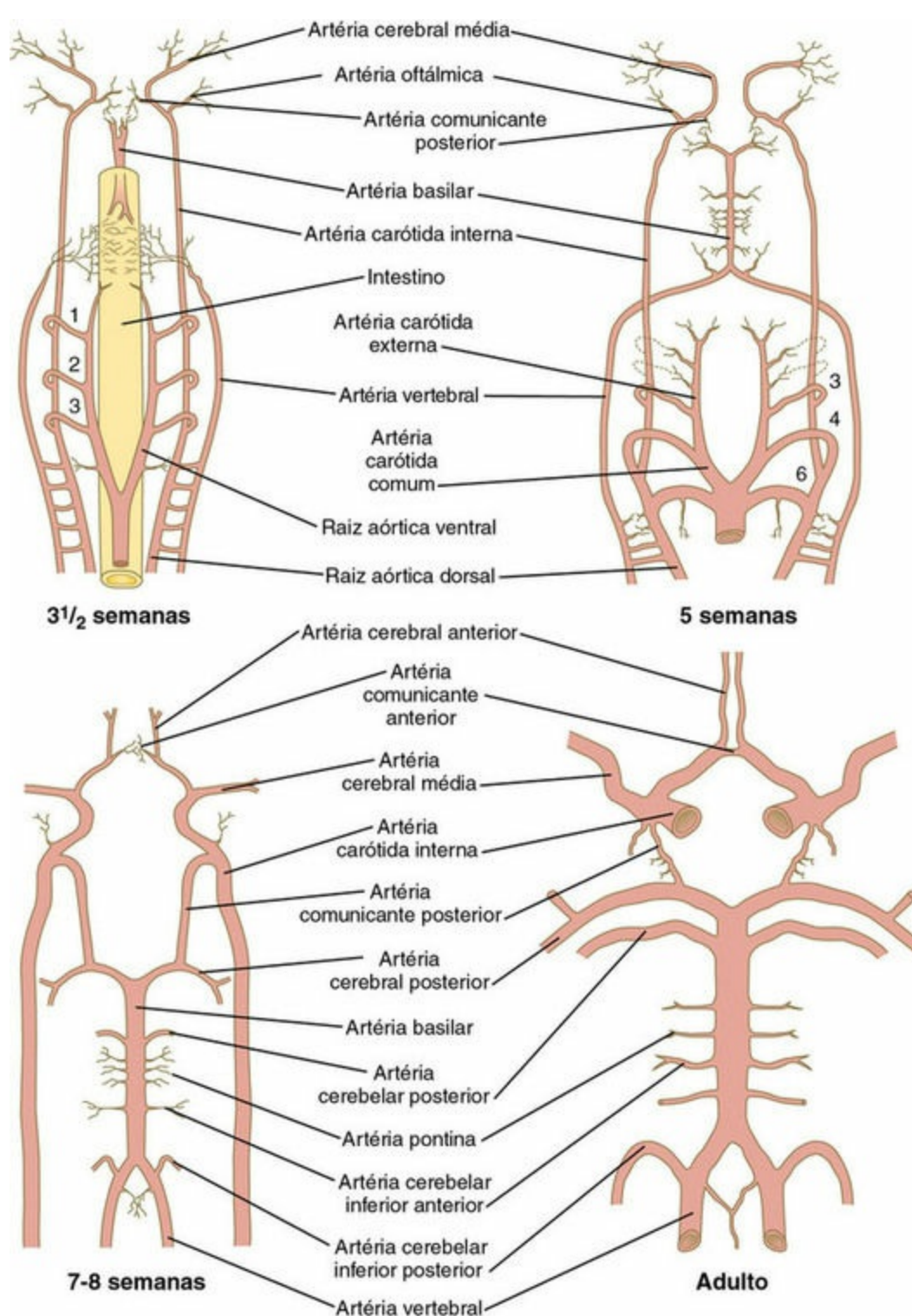


FIG. 17.12 Estágios do desenvolvimento das principais artérias que irrigam o encéfalo. Vistas ventrais.

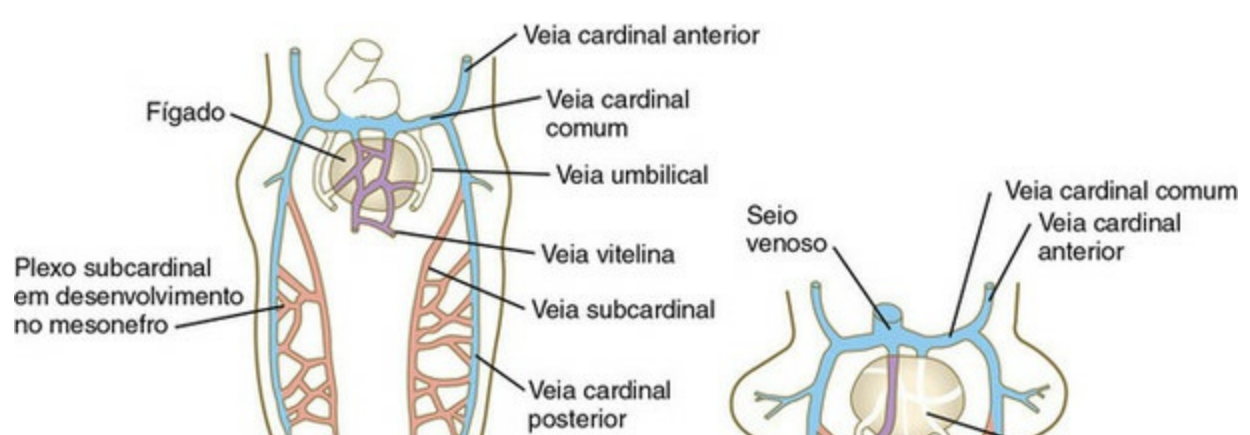
Artérias Coronárias

Embora intuitivamente se espere que as artérias coronárias surjam como ramos que crescem a partir da aorta, estudos experimentais demonstraram que os precursores celulares das artérias coronárias, surgindo a partir do mesmo primórdio celular que o do futuro epicárdio, migram em direção à aorta e invadem a sua parede (Fig. 6.18B). As células musculares não estriadas dos vasos coronários têm origem puramente mesodérmica, em vez da origem mesclada da crista neural e mesodérmica observada nos derivados do arco aórtico. Estudos envolvendo a marcação de células com marcadores

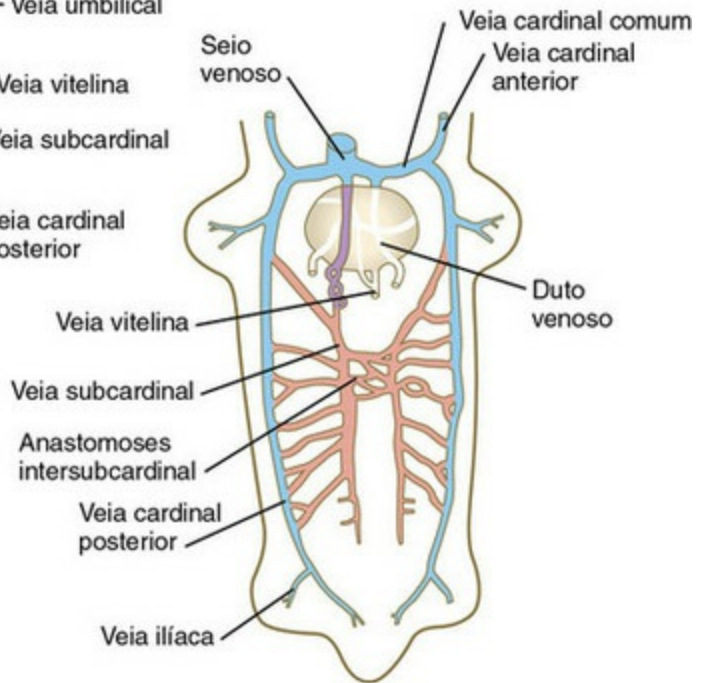
retrovirais confirmam que as células progenitoras dos vasos coronarianos penetram na parede do coração, que já bate enquanto a camada epicárdica envolve o miocárdio, e que após a formação *in situ*, as artérias coronárias secundariamente entram na aorta.

Desenvolvimento das Veias

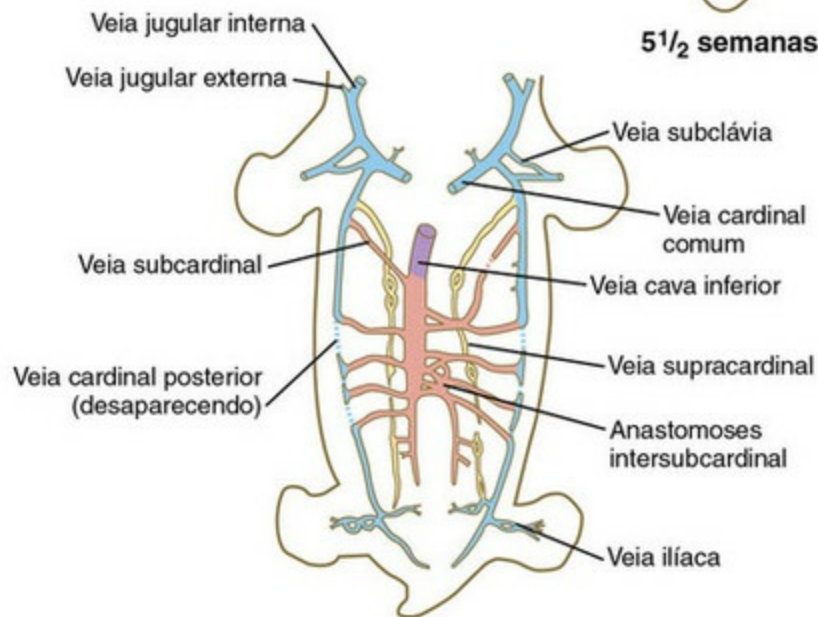
As veias seguem um padrão complexo de desenvolvimento morfolologicamente caracterizado pela formação de redes altamente irregulares dos capilares e a máxima expansão de certos canais em veias definitivas. Por causa do início por múltiplos canais e o número de opções (**Fig. 17.13**), o sistema venoso adulto é caracterizado por uma maior incidência de variações anatômicas do que o sistema arterial. Uma descrição detalhada do desenvolvimento dos canais venosos está fora do âmbito do presente texto.



4 semanas



5 1/2 semanas



6 semanas

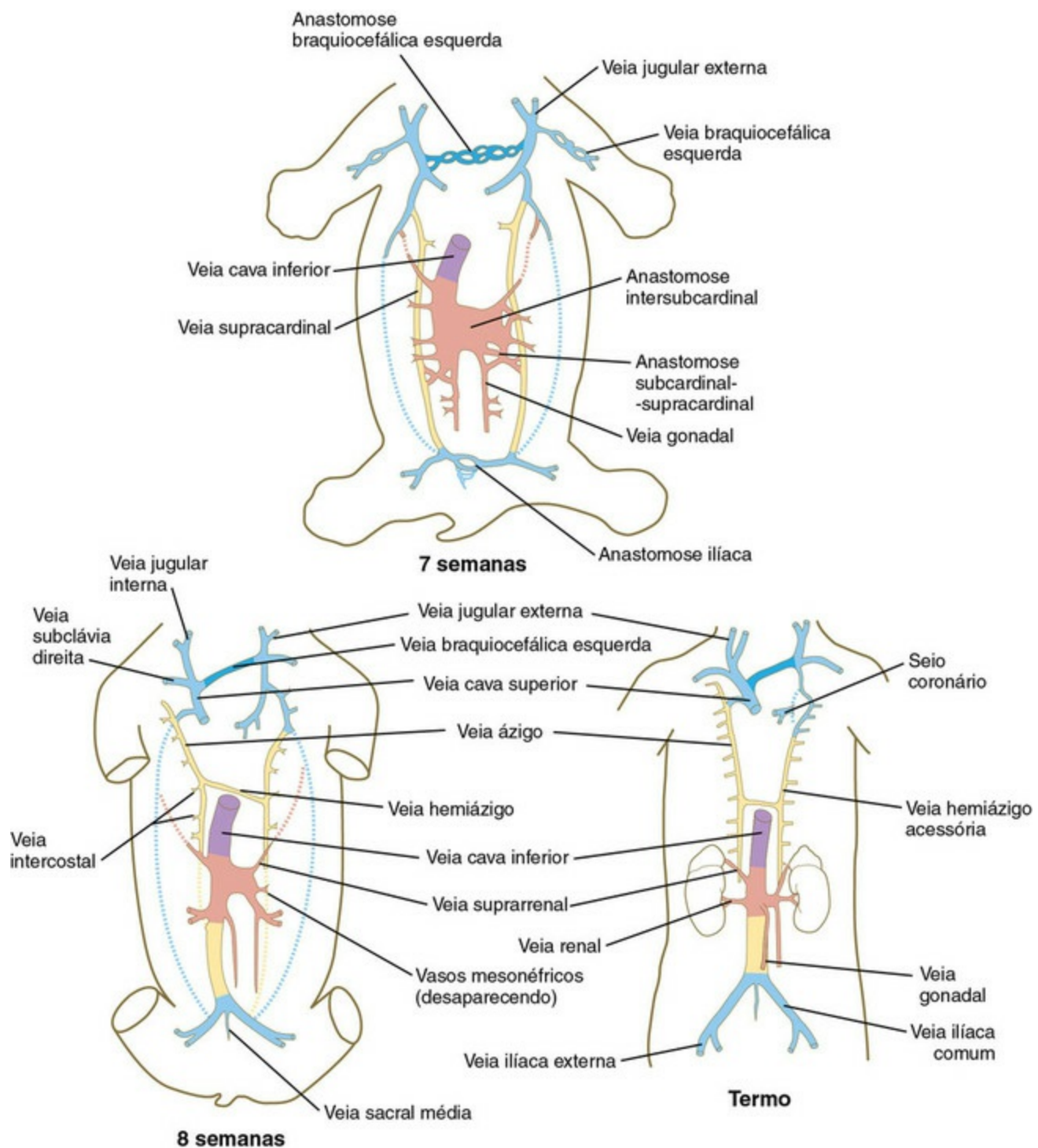


FIG. 17.13 Desenvolvimento do sistema veia cardinal em um embrião humano.

As cores das veias cardinais embrionárias originais são mantidas em todos os desenhos para facilitar uma compreensão das derivações das veias adultas. (Baseado em McClure CFW, Butler EG.: Am J Anat 35:331-383, 1925.)

Veias Cardinais

As veias cardinais formam a base para a circulação venosa intraembrionária. Vários grupos de veias cardinais aparecem em diferentes momentos e em diferentes locais. Em qualquer grupo de veias cardinais, alguns segmentos regridem, e outros persistem, quer como canais independentes ou como componentes de veias compostas que também incluem porções de outras veias cardinais.

O primeiro padrão de veias cardinais consiste em **veias cardinais anteriores e**

posteriores pareadas, que drenam o sangue da cabeça e do corpo em um par de **veias cardinais comuns curtas** (Fig. 17.13). As veias cardinais comuns curtas, por sua vez, desagüam o seu sangue no **seio venoso** do coração primitivo (Fig. 17.15).

Na região craniana, as originalmente simétricas veias cardinais anteriores são transformadas em veias jugulares internas (Fig. 17.14). Como o coração rotaciona para a direita, a base da veia jugular interna esquerda é atenuada. Ao mesmo tempo, um novo canal de anastomose, que acaba por formar a **veia braquiocefálica esquerda**, conecta a veia jugular interna esquerda com a direita. Através desta anastomose, o sangue do lado esquerdo da cabeça é drenado para dentro da veia cardinal anterior direita original, o que em última análise torna-se a **veia cava superior**, desembocando no átrio direito do coração. Enquanto isso, a parte proximal da veia cardinal comum esquerda permanece como um pequeno canal, o **seio coronário**, que é a via de drenagem final de muitos dos vasos coronarianos, também no interior do átrio direito do coração.

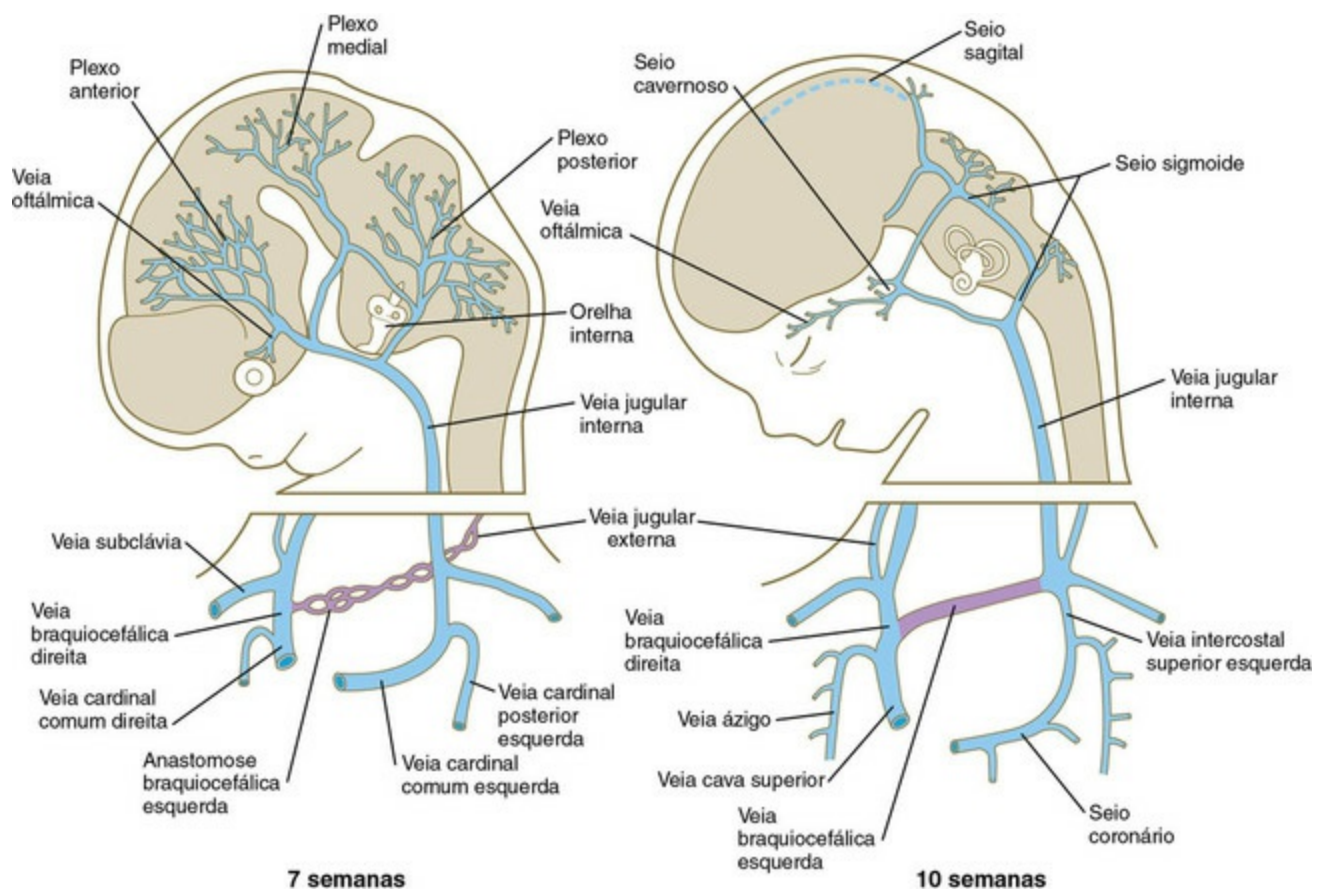


FIG. 17.14 Estágios na formação das principais veias que drenam a cabeça e o tronco superior. Em sete semanas, uma anastomose (roxo) entre a veia jugular esquerda e a direita forma a base para o estabelecimento da veia braquiocefálica esquerda.

No tronco, um par de **veias subcardinais** surge em associação com os mesonefros em desenvolvimento. As veias subcardinais estão conectadas com as veias cardinais posteriores e uns aos outros através de numerosas anastomoses. Ambas as veias pós-cardinais e as veias subcardinais drenam os rins mesonéfricos através de numerosas ramificações laterais pequenas. Como os rins mesonéfricos começam a regredir, as veias que os drenam também começam a se desfazer. Neste ponto, um par de **veias**

supracardinais aparece na parede do corpo dorsalmente às veias subcardinais. Ao longo do tempo, todos os três grupos de veias cardinais do corpo rompem-se em diferentes graus, com resíduos sobreviventes incorporados na **veia cava inferior**. A veia cava inferior forma-se como um único vaso assimétrico que corre em paralelo com a aorta no lado direito (Fig. 17.13). A maioria das veias nomeadas das cavidades torácica e abdominal é derivada de segmentos persistentes do sistema da veia cardinal.

Veias Vitelinas e Umbilicais

As veias vitelinas e umbilicais extraembrionárias começam como pares de vasos simétricos que drenam separadamente no seio venoso do coração (Fig. 17.15). Com o tempo, esses vasos tornam-se intimamente associados ao fígado em rápido crescimento. As veias vitelinas, que drenam o saco vitelino, desenvolvem conjuntos de canais de anastomose dentro e fora do fígado. Fora do fígado, as duas veias vitelinas e seus canais anastomóticos lado a lado são intimamente associados ao duodeno. Por meio da persistência de alguns canais e do desaparecimento de outros, a **veia porta hepática**, que drena o intestino, toma forma. No fígado, o plexo vitelínico transforma-se em um leito capilar que permite a ampla distribuição de materiais alimentares absorvidos a partir do intestino através das partes funcionais do fígado. A partir do leito capilar hepático, o sangue que chega da veia porta hepática passa para uma série de **veias hepáticas**, as quais desembocam o sangue no seio venoso.

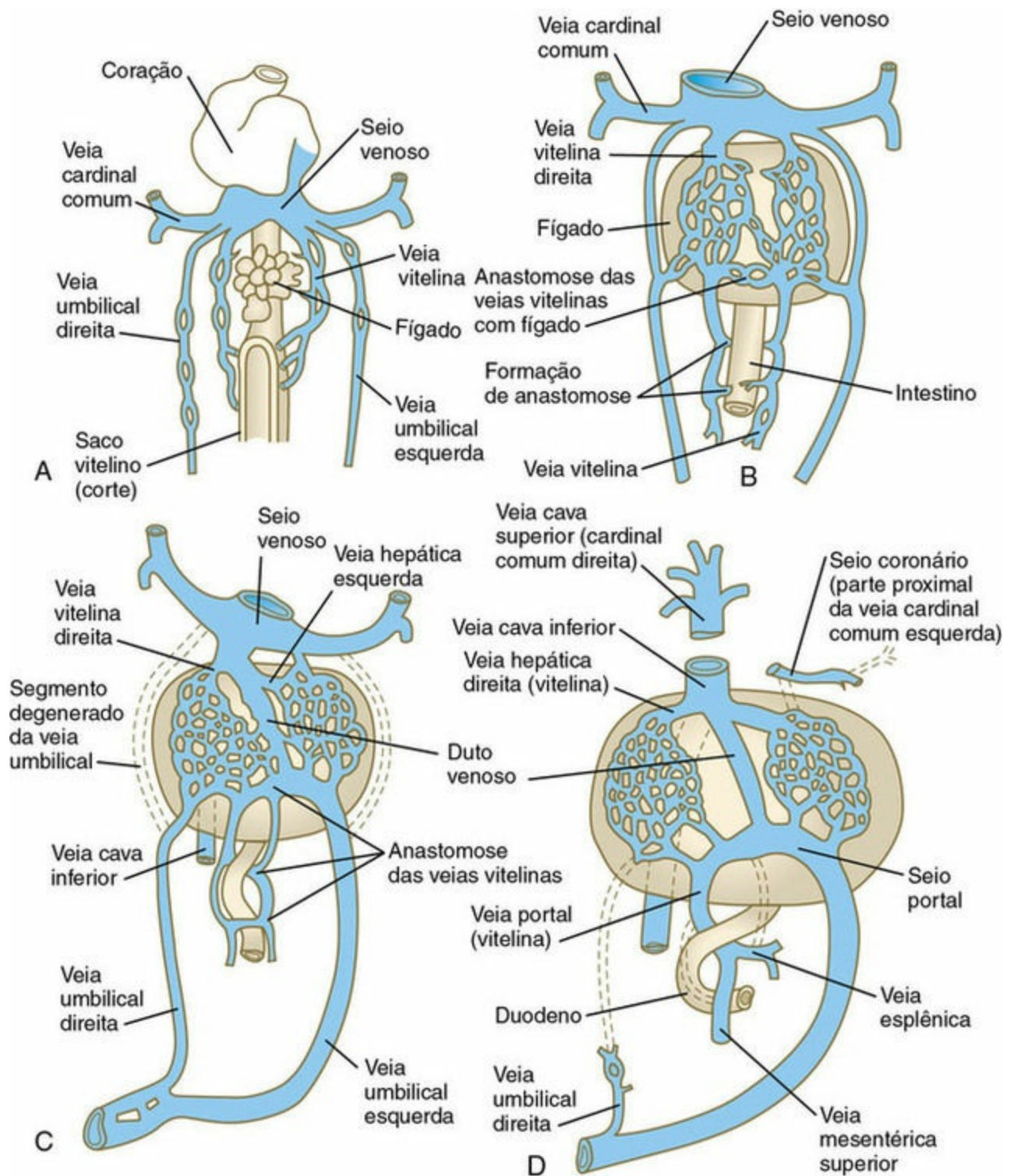


FIG. 17.15 A a D, Fases do desenvolvimento das veias umbilical e porta hepática e circulação intra-hepática.

As veias umbilicais originalmente simétricas logo perdem seus próprios segmentos hepáticos e drenam diretamente para o fígado, combinando com o plexo intra-hepático vascular das veias vitelinas. Logo, um canal principal, o **duto venoso**, forma e desvia muito do sangue que entra da veia umbilical esquerda diretamente para o fígado e para a veia cava inferior. O duto venoso é uma adaptação importante para manter o padrão embrionário funcional da circulação sanguínea. Logo em seguida, a veia umbilical direita se degenera, deixando a veia umbilical esquerda como único canal trazendo o sangue que fora reoxigenado e purificado na placenta de volta para o corpo embrionário. O duto venoso permite que o sangue oxigenado proveniente da placenta ignore as redes

capilares do fígado e o distribui para os órgãos (p. ex., encéfalo, coração) que mais precisam.

As Veias Pulmonares

As veias pulmonares são estruturas filogeneticamente recentes que se formam de maneira independente, em vez de assumirem partes dos sistemas de veias cardinais mais antigas. Em cada pulmão, os canais de drenagem venosa convergem-se até que, finalmente, formam uma única veia pulmonar comum de maior calibre, que desemboca para dentro do átrio esquerdo do coração. À medida que o átrio se expande, a veia pulmonar comum se incorpora à sua parede (Fig. 17.16). Finalmente, a absorção passa o primeiro e o segundo pontos de ramificação das veias pulmonares originais, resultando na entrada de quatro veias pulmonares independentes dentro do átrio esquerdo.

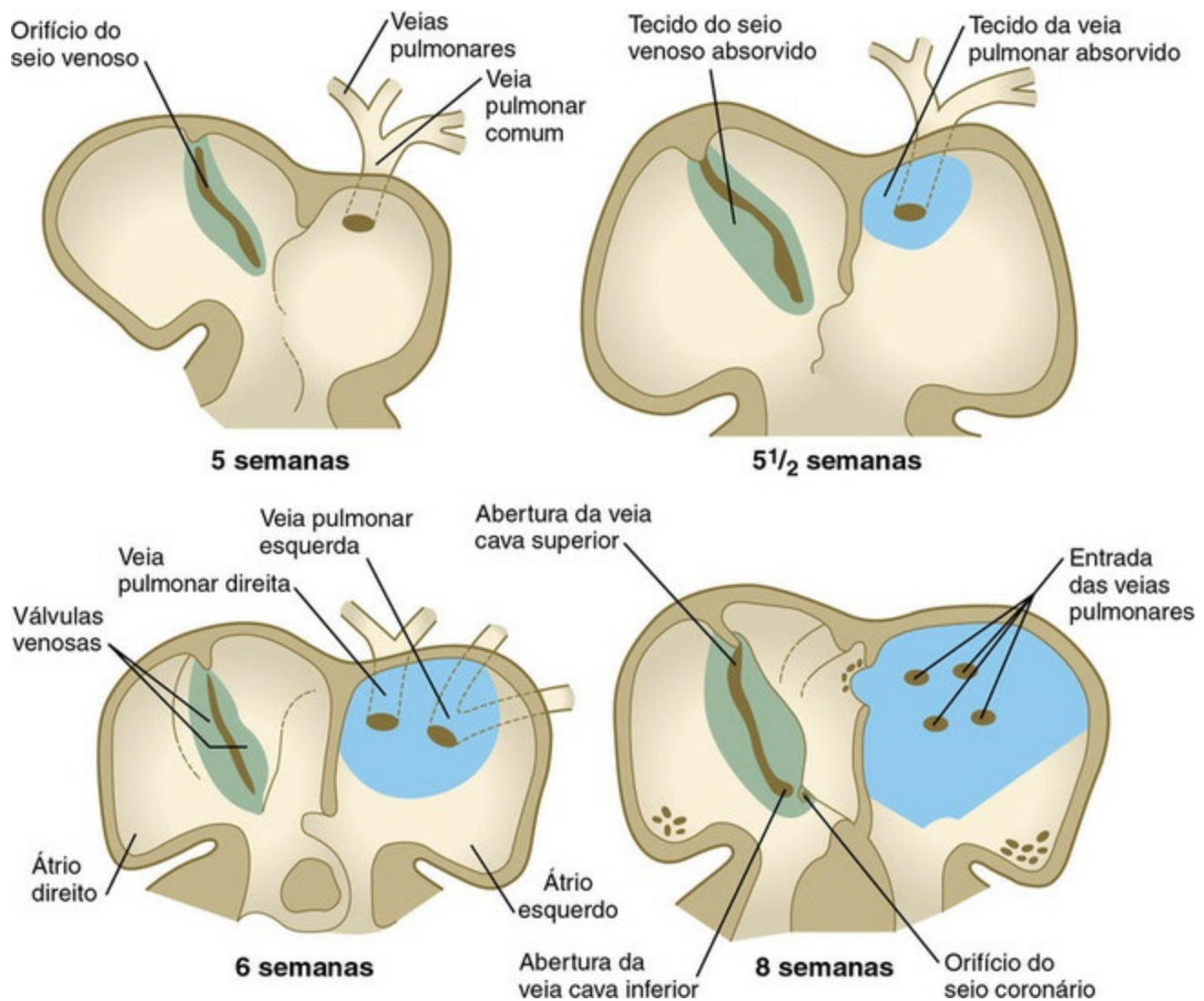


FIG. 17.16 Etapas na absorção da veia pulmonar comum e seus ramos na parede do átrio esquerdo e alterações ao longo do tempo na abertura do seio venoso no interior do átrio direito.

Desenvolvimento dos Canais Linfáticos

O sistema linfático surge por gemulação das superfícies laterais das veias cardinais anteriores e posteriores (Fig. 17.8). Como eles estão se preparando para brotar das veias, as células endoteliais pré-linfáticas expressam os genes *homeobox Sox-18* e *Prox-1*. Isto é seguido pela expressão de **VEGFR-3** e sua especificação para se tornarem células endoteliais linfáticas. Estas células respondem a duas isoformas específicas de VEGF: VEGF-C e VEGF-D. As células endoteliais linfáticas que emigram se agregam em áreas onde o mesoderme lateral produz VEGF-C para formar **sacos linfáticos primários**.

O primeiro destes são os dois **sacos linfáticos jugulares** decorrentes das veias cardinais anteriores e dos sacos linfáticos abdominais, que surgem a partir do endotélio das veias cardinais posteriores (Fig. 17.17). No abdome um **saco linfático retroperitoneal** se forma na parede posterior do corpo na raiz do mesentério durante a oitava semana. Mais tarde, a **cisterna do quilo** se forma, ao mesmo nível, no entanto, dorsal à aorta. Mais ou menos ao mesmo tempo, um par de **sacos linfáticos posteriores** surge na bifurcação das veias femoral e ciática. No final da nona semana, os vasos linfáticos conectam esses sacos linfáticos.

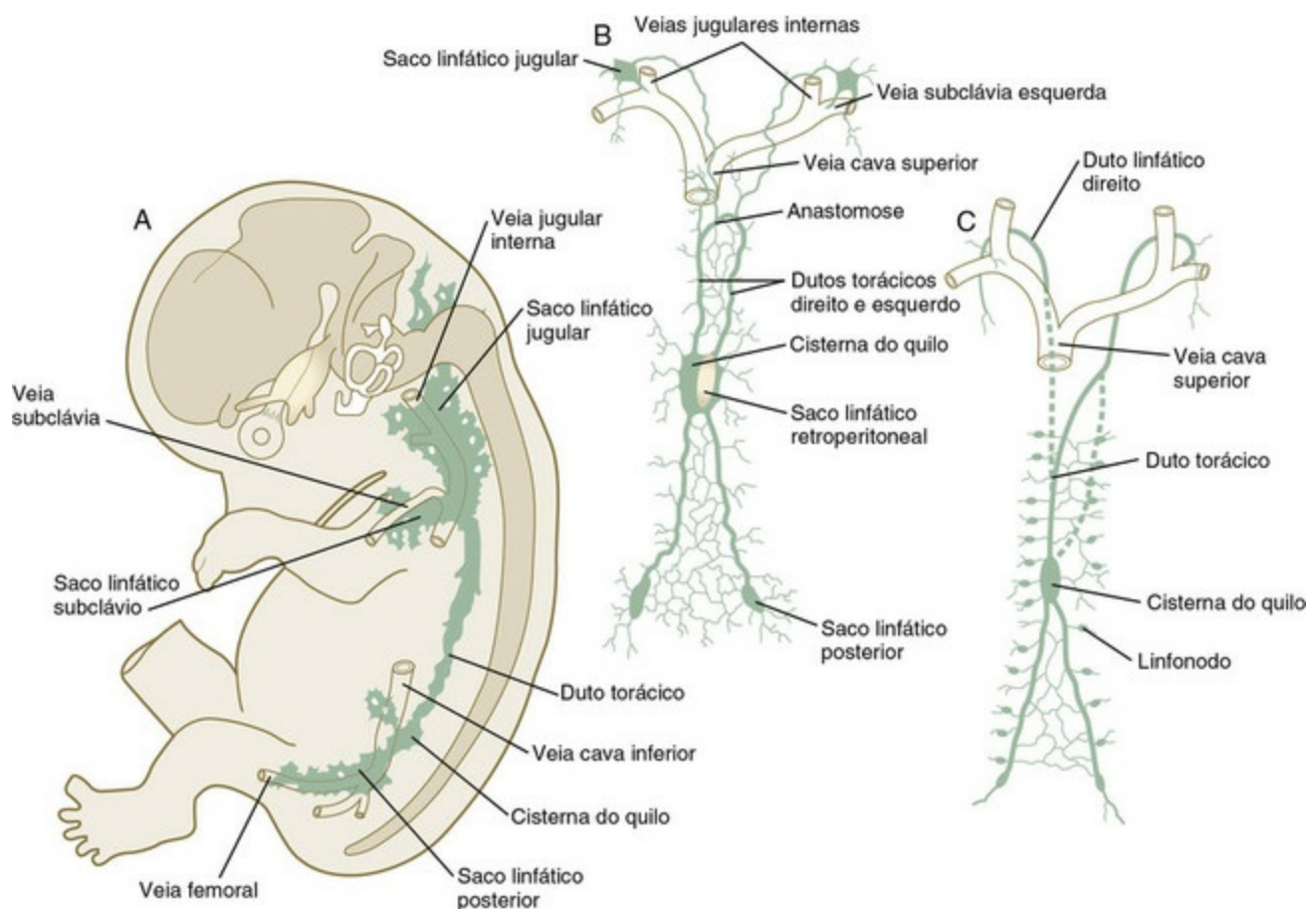


FIG. 17.17 Estágios do desenvolvimento dos principais canais linfáticos. A e B mostram os embriões de 9 semanas de idade. C mostra O período fetal. Entre B e C, a transformação entre a disposição razoavelmente simétrica dos principais canais linfáticos e a condição assimétrica que são características de um adulto podem ser observadas.

Dois grandes vasos linfáticos conectam a cisterna do quilo com os sacos linfáticos jugulares. Uma anastomose se forma entre estes dois canais. Um vaso linfático único constituído pela parte caudal do canal direito, o segmento de anastomose, e pela parte

craniana do canal esquerdo, finalmente, torna-se o **duto torácico** definitivo de um adulto. O duto torácico drena linfa da maior parte do corpo e do lado esquerdo da cabeça dentro do sistema venoso na junção das veias jugular interna esquerda e subclávia. O duto linfático direito, que drena o lado direito da cabeça e parte superior do tórax e braço direito, também desemboca no sistema venoso no local de origem do saco jugular direita. Em contraste com os sacos linfáticos, muitos dos vasos linfáticos periféricos originam **linfangioblastos** locais.

Desenvolvimento e Divisão do Coração

Desenvolvimento Inicial das Origens Celulares do Coração

O coração surge do mesoderme esplâncnico. A primeira parte do coração a se desenvolver é o **campo primário do coração** (crescente cardíaco, [Fig. 6.14B](#)), que constitui o ventrículo esquerdo e os átrios, os componentes filogeneticamente mais primitivos do coração em mamíferos. A exposição das células mais posteriores do crescente cardíaco a um gradiente de **ácido retinoico** surgindo no mesoderme posterior condiciona essas células a adotarem uma identidade atrial, enquanto as células mais anteriores não expostas ao ácido retinoico, como padrão, assumem uma identidade ventricular ([Fig. 17.18](#)). O aparecimento do **campo secundário do coração** provê o material celular para a formação, evolutivamente mais recente, do ventrículo direito e do trato de saída. As células do campo secundário do coração também formam o pró-epicárdico ([p. 105](#)) e contribuem células miocárdicas para as áreas de influxo (atriais) do coração.

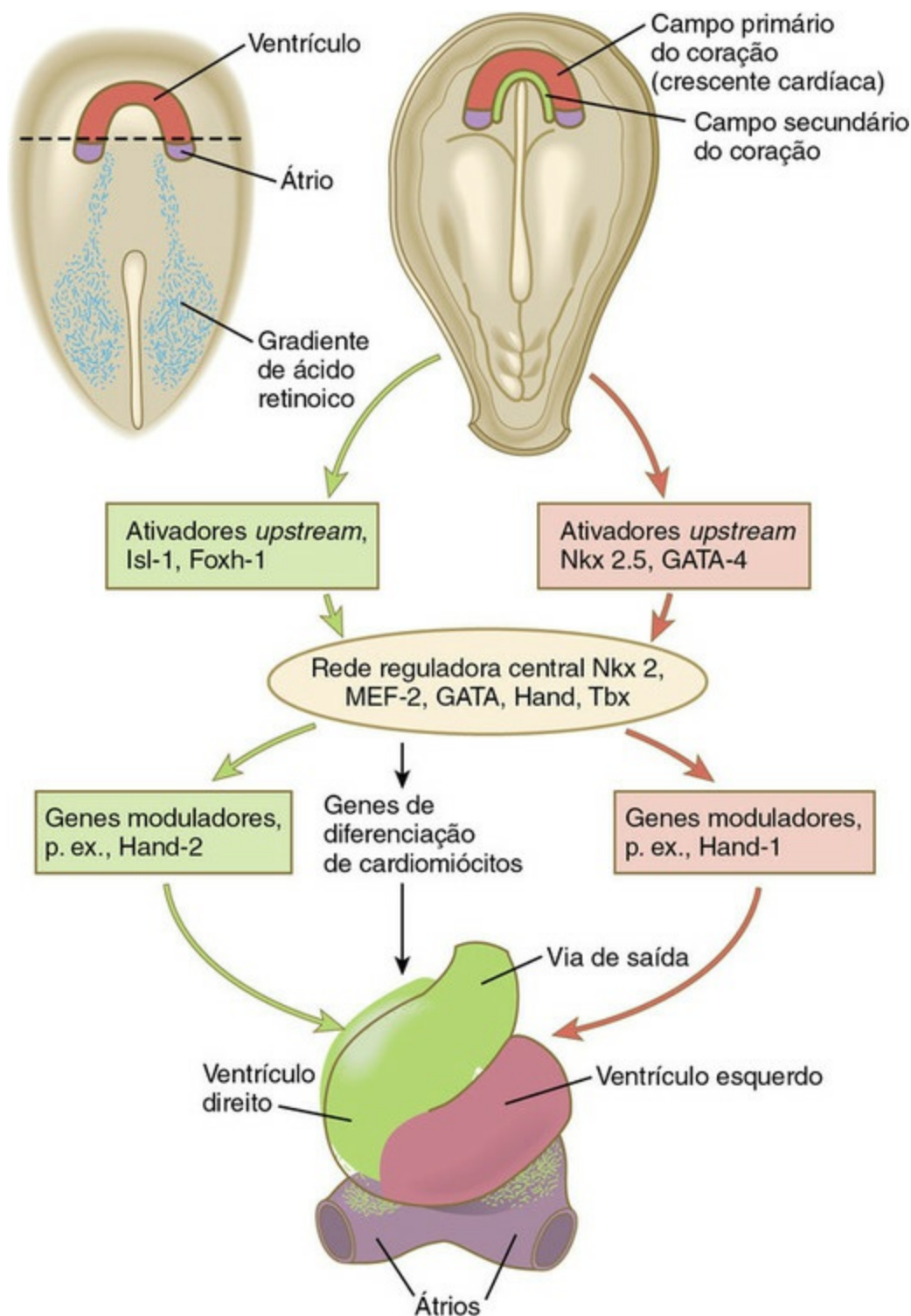


FIG. 17.18 Etapas envolvidas na constituição inicial do coração.

As células do campo secundário do coração surgem a partir de precursores multipotentes no mesoderme da faringe. Estas células precursoras podem formar ou o músculo esquelético ou o cardíaco. Aqueles do primeiro arco faríngeo podem migrar para a cabeça e formar os músculos mastigatórios ou migrar sentido caudal para o campo cardíaco secundário, onde seria, mais tarde, incorporado ao ventrículo direito. Do mesmo modo, as células precursoras do segundo arco faríngeo podem dar origem aos músculos da expressão facial ou contribuir para a via de saída do coração.

Vários grupos moleculares (MEF-2, Nkx 2, GATA, Tbx e Hand) formam o que tem sido chamado de rede de regulação central que orienta a diferenciação do tecido cardíaco. Estes conjuntos de moléculas são regulados diferencialmente, no entanto, por ativadores

upstream, que são específicos para os campos, quer primário ou secundário do coração (Fig. 17.18). Mesmo dentro do núcleo da rede reguladora, as variantes moleculares são exclusivas para a derivação dos campos cardíacos primário ou secundário. **Hand-1** é expressa em células derivadas do campo primário do coração e, em sua ausência, anomalias do ventrículo esquerdo são vistas. **Hand-2** é expressa em células derivadas do campo cardíaco secundário, e se não é expressa, o ventrículo direito não se forma. A pesquisa mostrou que as ações de **microRNAs** são totalmente integradas nos programas regulatórios gerais que guiam o desenvolvimento do coração.

A medida que a via de saída desenvolve, ela recebe contribuições celulares adicionais vindas de várias fontes. Componentes endoteliais surgem do mesoderme paraxial e lateral na região cefálica do placoide ótico. Um importante componente celular da parede da via de saída é derivado da crista neural cardíaca, especificamente a partir do nível entre o meio do placoide ótico até a extremidade caudal do terceiro somito (Fig. 12.11). Estes componentes cranianos se integram com o primórdio cardíaco bilateral ainda na região cervical. Como o coração desce para a cavidade torácica, as células da via de saída derivadas cranialmente o acompanham.

Outra fonte de células para o desenvolvimento do coração é o **pró-epicárdio** (Fig. 6.18). O pró-epicárdio, que consiste de um agregado de células de mesotélio no pericárdio, perto da zona de entrada do coração, dá origem ao epicárdio e à maioria das células intersticiais do coração e da vasculatura coronária. Através de um mecanismo de transformação epiteliomesenquimal, algumas das células do epicárdio transformam-se em fibroblastos, que invadem a musculatura cardíaca e constituem a maior parte das células intersticiais do coração, assim como as células musculares não estriadas dos vasos coronarianos.

O **endocárdio** surge por um processo de vasculogênese dentro do tubo cardíaco em formação. As células do endocárdio surgem a partir de células mesodérmicas da crescente cardíaca, mas é incerto se, na crescente, as células precursoras endoteliais já estão totalmente comprometidas com a linhagem endotelial ou se as células precursoras são bipotenciais e também são capazes de se diferenciar em células musculares cardíacas.

Looping Cardíaco

O tubo cardíaco, o qual se forma no final da terceira semana, é bilateralmente simétrico (Fig. 6.17) e é composto principalmente de células derivadas do campo cardíaco primário. À medida que se desenvolve, o tubo cardíaco incorpora células do coração do campo secundário. Logo, ele passa por um *looping* dextral característico, tornando-se a primeira estrutura assimétrica a aparecer no corpo embrionário. (A base molecular para a assimetria do corpo embrionário é discutida na p. 87).

Certos genes específicos do coração parecem também estar envolvidos no *looping* do tubo cardíaco. O nocaute de quatro tipos de fatores de transcrição (Nkx 2-5 cardíaco, MEF-2, Hand-1 e Hand-2) são todos caracterizados pelo bloqueio do desenvolvimento do coração, na fase de *looping*. A primeira indicação molecular do desenvolvimento assimétrico do tubo cardíaco é a mudança na expressão do fator de transcrição, Hand-1

(E-Hand), vindas de ambos os lados para o lado esquerdo do tubo cardíaco caudal. **Hand-2 (D-Hand)** é expressa predominantemente nos primórdios do ventrículo direito. As moléculas de Hand podem desempenhar um papel na interpretação de sinais moleculares anteriormente assimétricos e na tradução desta informação sobre o comportamento celular, resultando em *looping*.

À medida que o tubo cardíaco reto começa a sofrer *looping*, a superfície originalmente ventral do tubo cardíaco torna-se a margem exterior da alça, e a superfície dorsal inicialmente se torna a borda interna. Quando as câmaras cardíacas individuais começam a se formar, elas surgem como bolsos externos da borda externa do *looping* do coração. A caracterização da base celular para o *looping* cardíaco revelou-se muito difícil. Embora tenha sido mostrado claramente que o *looping* é uma propriedade intrínseca do tubo cardíaco em desenvolvimento, os mecanismos moleculares pelos quais as instruções são convertidas em mudanças estruturais permanecem obscuros.

Pesquisas têm revelado que a dilatação das futuras câmaras atriais e ventriculares é acompanhada pelo desenvolvimento de propriedades estruturais e funcionais importantes. O tubo cardíaco simétrico (denominado **miocárdio primário**) é caracterizado por um crescimento lento, a condução lenta dos impulsos, a contração lenta e a capacidade de sofrer despolarização espontânea. À medida que o coração começa a curvar-se, protuberâncias que representam o ventrículo incipiente e câmaras atriais aparecem nas superfícies exteriores do *looping* e no final da entrada do tubo cardíaco (**Fig. 17.19**).

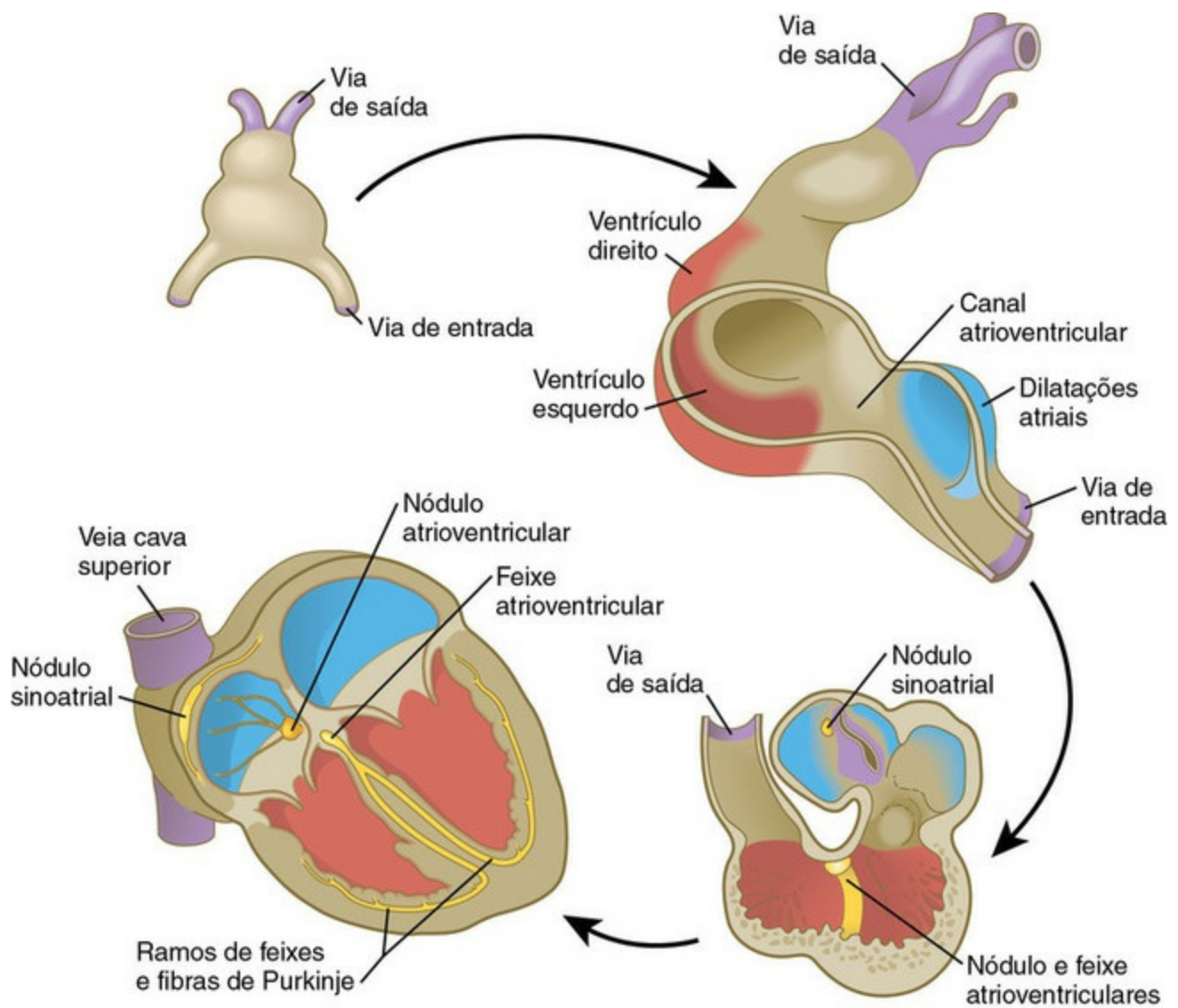


FIG. 17.19 Desenvolvimento inicial do coração que mostra O balonismo das quatro câmaras do miocárdio primário (*marrom*). (Adaptado de Christoffels AM, Burch JBE, Moorman AFM: Trends Cardiovasc Med 14:301-307, 2004.)

Em contraste com o miocárdio primário, células da **câmara do miocárdio** são caracterizadas por uma elevada capacidade proliferativa, forte contractilidade, alta velocidade de condução e uma baixa capacidade de gerar impulsos espontâneos. O desenvolvimento do tubo cardíaco primário é guiado pelo fator de transcrição **Tbx-2**, ao passo que o desenvolvimento das câmaras ventriculares é controlado por **Tbx-5**. Como o coração é submetido à remodelação do desenvolvimento, a câmara do miocárdio constitui a maior parte das câmaras atriais e ventriculares, enquanto o miocárdio primário é mantido na via de saída (onde, depois, é acompanhado pelas células da crista neural), o canal atrioventricular e as válvulas atrioventriculares (onde ele é acompanhado pelas células originárias do pró-epicárdio), e as partes do sistema de condução (os nodos sinoatrial e atrioventricular e o feixe atrioventricular).

O resultado é um *looping* cardíaco do coração em forma de S no qual a parte originalmente de entrada caudal do coração (**átrios**) fica posicionada dorsalmente à via de saída. No esboço do coração, a via de saída é comumente chamada de **bulbo arterioso**, e leva diretamente para o saco aórtico e para o sistema de arco aórtico incipiente (**Fig. 17.20**). No início do *looping*, a borda cranial do S representa o bulbo arterioso, e o

membro do meio representa a parte do ventrículo do coração, com o primórdio do ventrículo direito mais próximo da via de saída, e o do ventrículo esquerdo ao lado da borda caudal. A borda caudal representa um átrio comum. Mais tarde, o átrio comum protraí em ambos os lados (**Fig. 17.21**), e um septo interno começa a dividir o ventrículo comum em câmaras direita e esquerda. A via de saída (bulbo arterioso do esboço do coração) mantém a sua aparência tubular bruta. Sua parte distal, que leva diretamente para o sistema do arco aórtico, é chamada de **tronco arterioso**. O segmento de transição mais curto entre o tronco e o ventrículo é chamado de cone arterial. O cone é separado dos ventrículos por sulcos tênues.

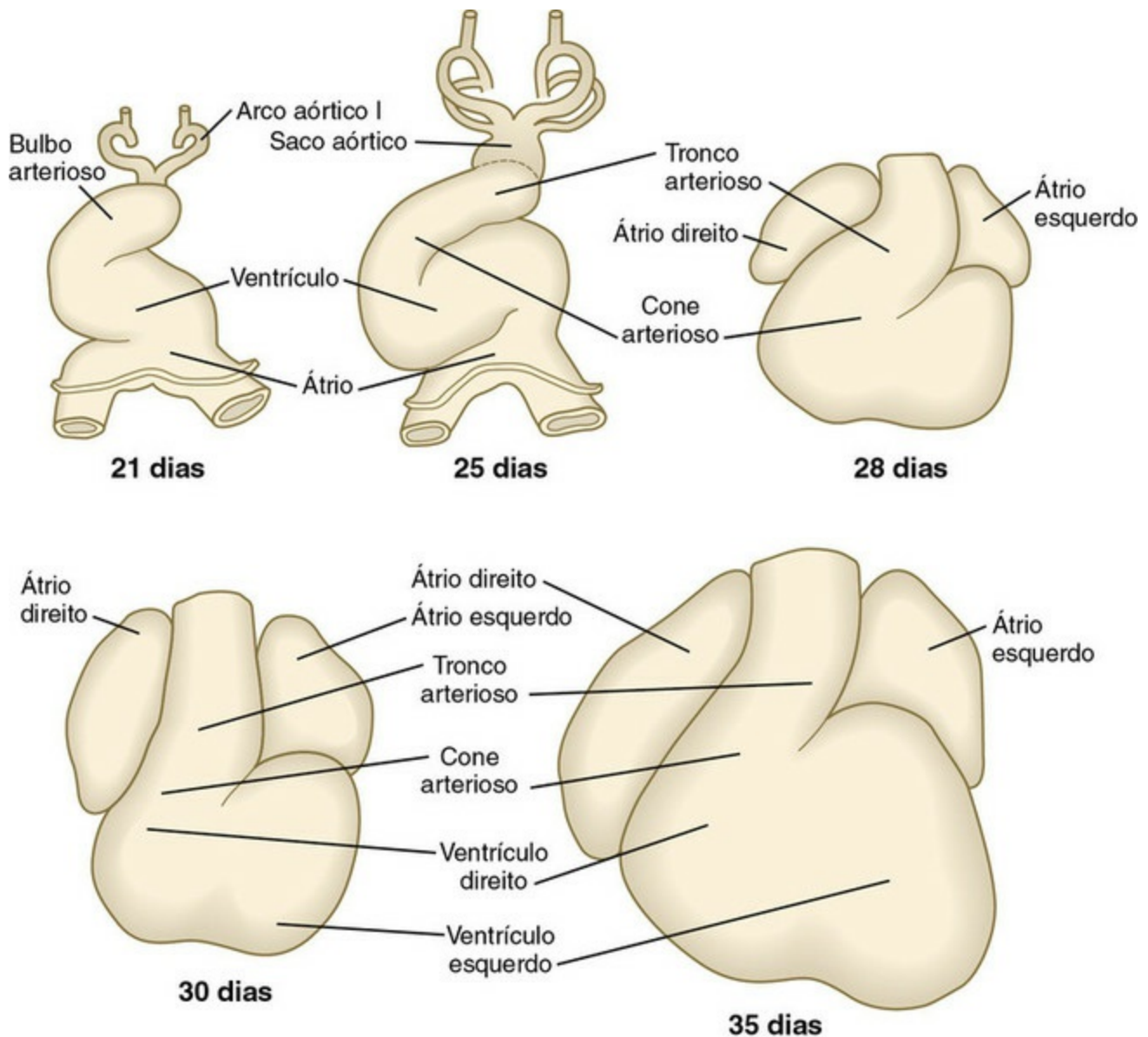


FIG. 17.20 Vista ventral do coração de embriões humanos que ilustram flexão do tubo cardíaco e o estabelecimento de suas divisões regionais.

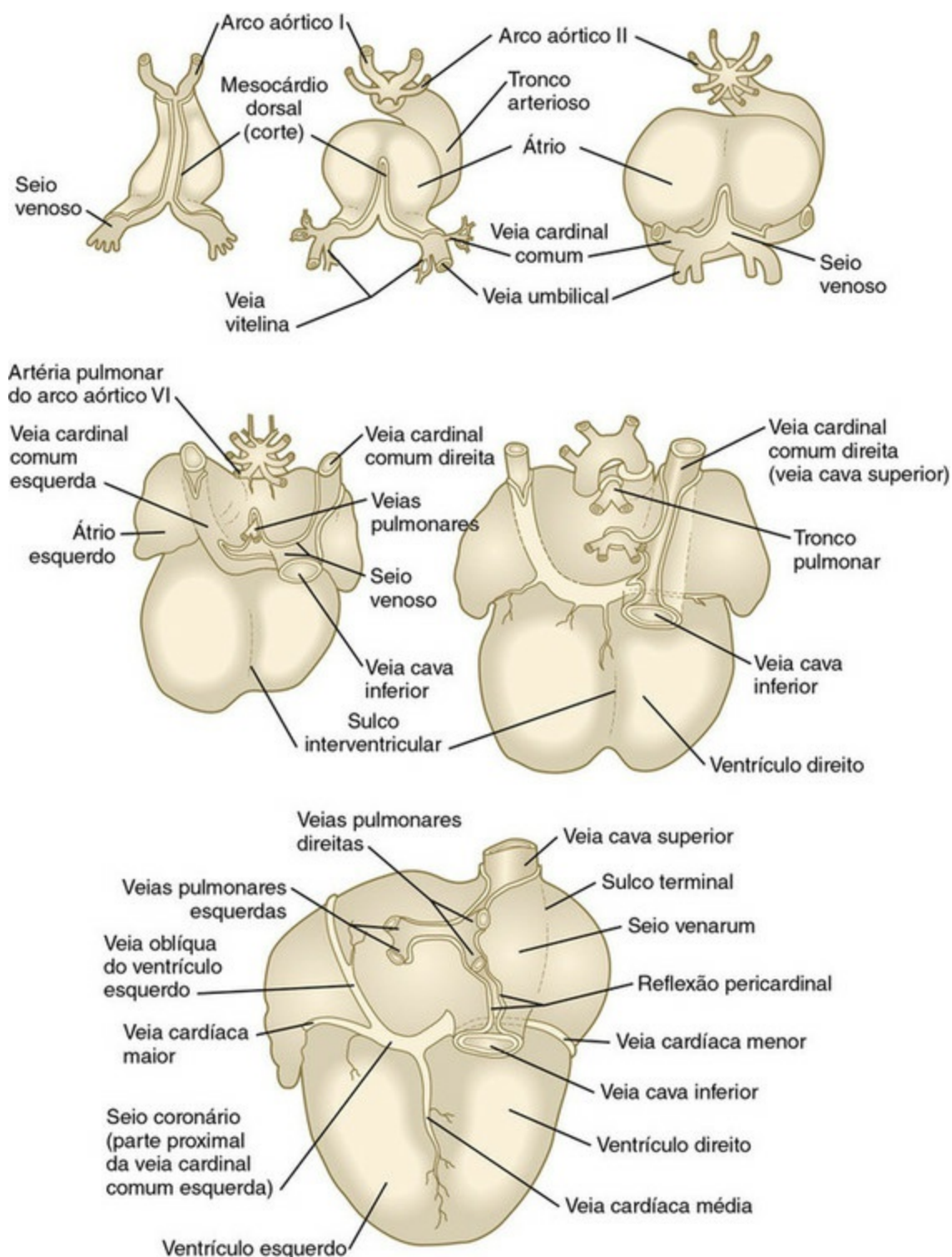


FIG. 17.21 Vista dorsal do desenvolvimento do coração humano, que mostra mudanças nos canais venosos de entrada para o coração.

Divisão Atrioventricular Inicial do Coração

No início do desenvolvimento do coração, o átrio torna-se parcialmente separado do ventrículo pela formação de **coxins atrioventriculares espessos**. Um similar, mas menos pronunciado espessamento, forma-se na junção entre o ventrículo e a via de saída ([Fig. 17.22](#)). Nessas áreas, a geleia cardíaca, que é organizada como uma membrana basal espessa, se projeta para o canal atrioventricular. Os coxins endocárdicos funcionam como válvulas primitivas que auxiliam na propulsão do sangue para frente. Em resposta a uma ação indutiva pelo miocárdio primário subjacente, certas células antigenicamente

distintas do endocárdio dos coxins endocárdicos perdem seu caráter epitelial e se transformam em células mesenquimais, que migram para a geleia cardíaca. O estímulo indutor, que emana das células do miocárdio primário, mas não da câmara, foi inicialmente descrito como sendo empacotados como partículas de 20 nm a 50 nm, chamadas **adherons** (Fig. 17.22).

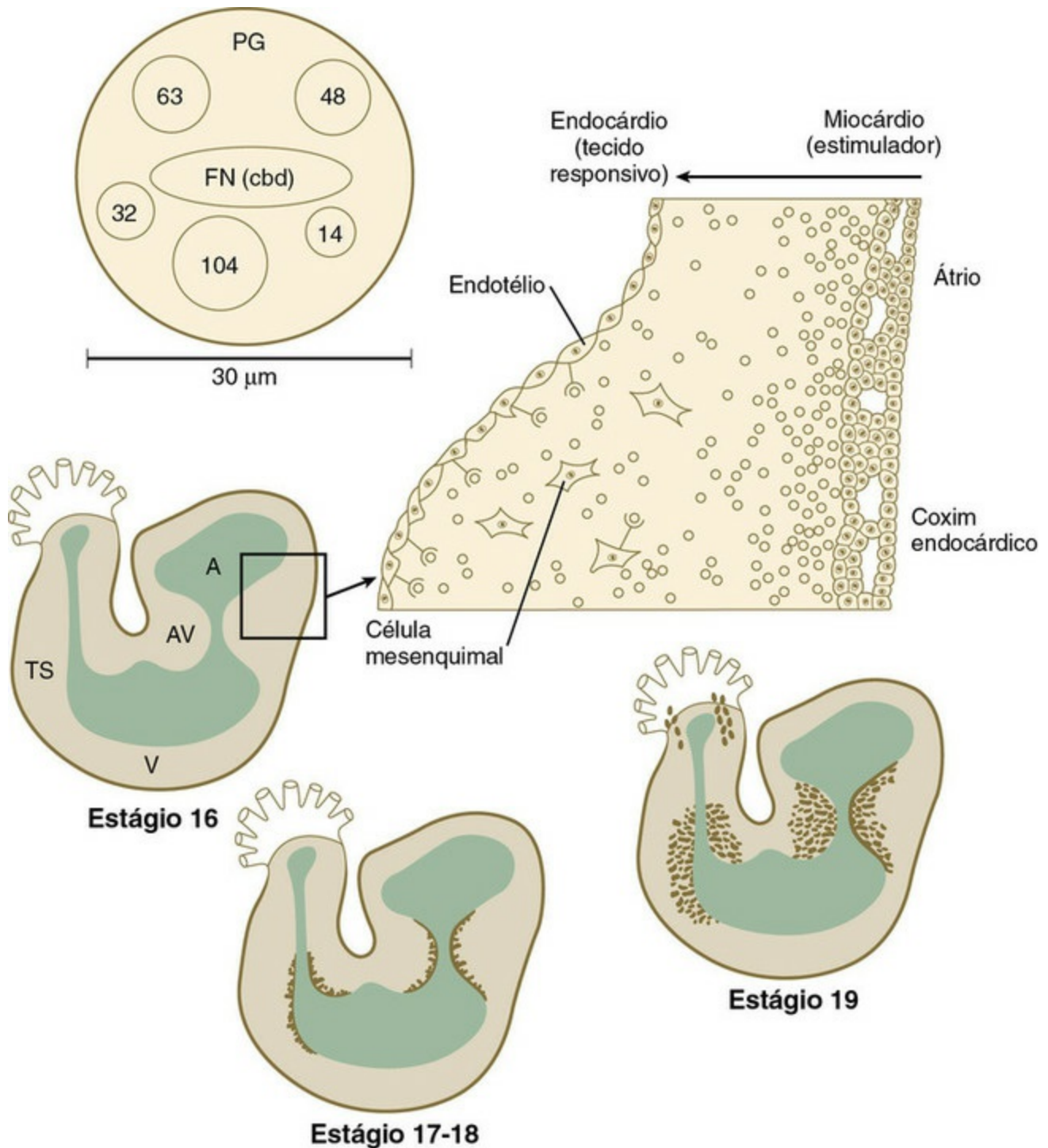


FIG. 17.22 Semeadura dos coxins endocárdicos por células mesenquimais no desenvolvimento de coração em aves.

O desenho ampliado no *canto superior direito* mostra detalhes da transformação do endocárdio para as células mesenquimais. Também é mostrado um modelo hipotético da partícula semelhante ao *adheron* com 30 nm, que parece induzir esta transformação nas células do endocárdio. *Círculos numerados* indicam outras proteínas. A, átrio; AV, canal atrioventricular; FN (cbd), fibronectina (domínio de ligação celular); TS, trato de saída; PG, proteoglicanos, V, ventrículo. (Baseado em Bolender DL, Markwald RR: In Feinberg RN, Sherer GK, eds: The development of the vascular system, Basel, 1991,

Dados atuais indicam que o **TGF- β 3** e **BMP-2**, que atuam a montante de **Notch** e **Tbx-2**, são componentes importantes do sinal indutivo em geral, em consequência do qual certas células endoteliais expressam **Snail-1/2**, **Msx-1** e **Twist-1**. Células endocárdicas expressam a molécula de adesão de células neurais (N-CAM) em suas superfícies. Aquelas células que se transformam em células mesenquimais regulam negativamente a produção de N-CAM, o que facilita a sua transformação em células móveis. As células mesenquimais transformadas secretam proteases, que destroem *adherons* indutivamente ativos e restauram a estabilidade morfogênica nas regiões do coxim endocárdico.

Estes eventos celulares e moleculares formam a base para o início da formação das principais válvulas cardíacas. Alterações em tais processos podem ser responsáveis por muitas malformações do coração.

Divisão Final do Coração

Separação dos Átrios dos Ventrículos

Os coxins endocárdicos ([Fig. 17.22](#)), que em última análise se transformam em tecido conjuntivo denso, se formam nas paredes dorsal e ventral do canal atrioventricular. À medida que crescem dentro do canal, as duas almofadas se encontram e separam o canal atrioventricular em canais direito e esquerdo ([Fig. 17.23 e 17.24](#)). Os primeiros coxins endocárdicos servem como válvulas primitivas que auxiliam na propulsão para frente de sangue pelo coração. Mais tarde no desenvolvimento, folhetos delgados das válvulas anatômicas tomam forma no canal atrioventricular. Os folhetos definitivos da válvula não parecem originar do tecido do coxim endocárdico, tanto quanto da invaginação de tecidos superficiais epicárdicos derivados do sulco atrioventricular. A válvula, que protege o canal atrioventricular direito, desenvolve três folhetos (**válvula tricúspide**), porém a válvula no canal esquerdo (**válvula mitral ou bicúspide**) desenvolve apenas dois. Ao nível molecular, a inibição da expressão de **Tbx-2** sobre os lados atrial e ventricular do canal atrioventricular afeta a separação entre os átrios e os ventrículos.

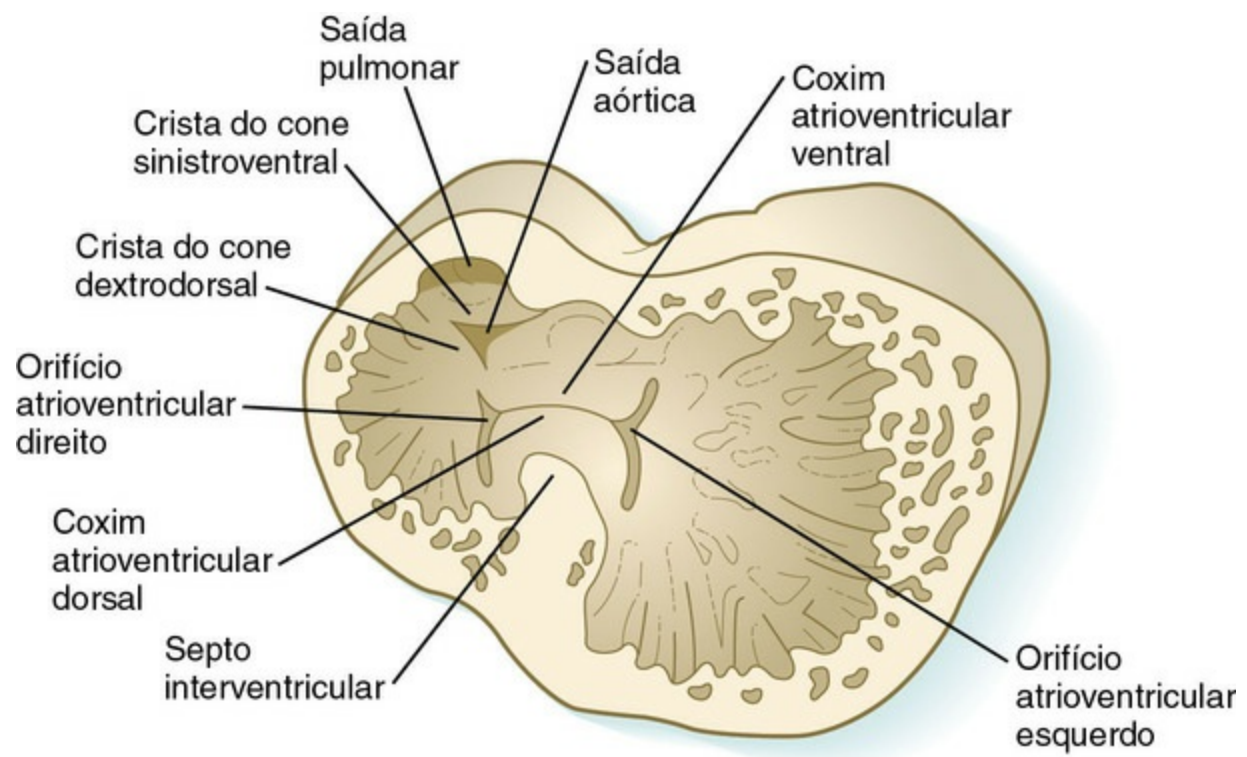


FIG. 17.23 Divisão do canal atrioventricular do aspecto ventricular.

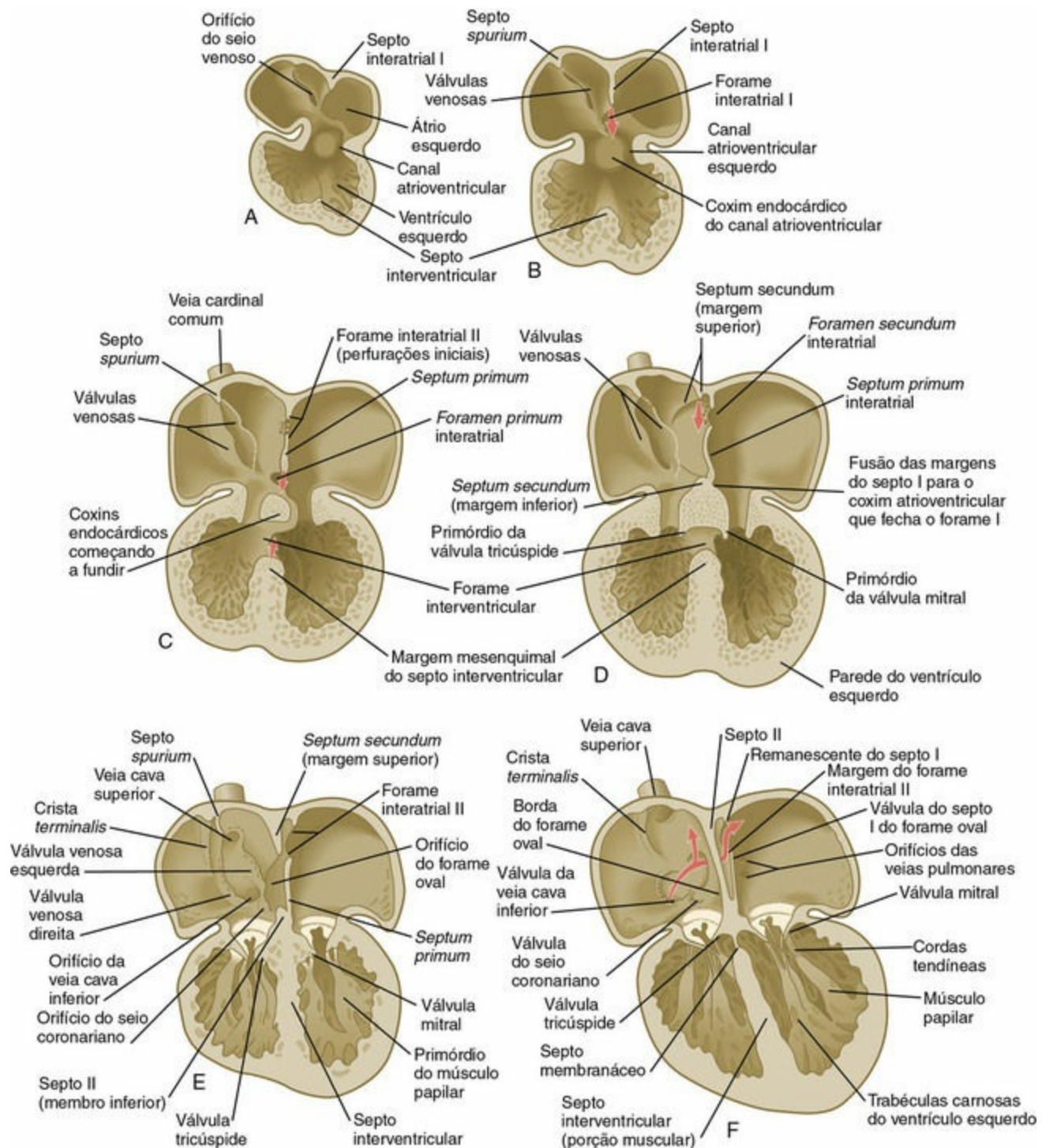


FIG. 17.24 A a F, Estágios da divisão interna do coração. (After Patten BM: Human embryology, ed 3, New York, 1968, McGraw-Hill.)

Septação dos Átrios

Enquanto os canais atrioventriculares estão se formando, uma série de alterações estruturais divide o átrio comum em câmaras separadas esquerda e direita. A septação começa na quinta semana com o crescimento de um *septum primum* interatrial crescente da parede cefálica entre as câmaras atriais salientes (Fig. 17.24). Os ápices do crescente do *septum primum* estendem-se em direção aos canais atrioventriculares e se fundem com os coxins endocárdicos. O espaço entre a borda do *septum primum* e os coxins endocárdicos é chamado de *foramen primum interatrial*. Este espaço serve como um *shunt*, permitindo que o sangue passe diretamente do átrio direito para o átrio esquerdo.

Shunts circulatórios no coração em desenvolvimento satisfazem uma necessidade muito prática. Todo o sangue que chega entra para o lado direito do *septum primum* interatrial. Devido ao desenvolvimento tardio dos pulmões, no entanto, e à fraca capacidade de carga dos vasos pulmonares durante a maioria do período fetal, a circulação pulmonar não pode lidar com a carga total de sangue. Se o coração formasse quatro câmaras totalmente separadas, desde o início, a circulação pulmonar seria excessiva e o lado esquerdo do coração não bombearia sangue suficiente para promover o desenvolvimento normal, especialmente nas primeiras semanas.

O problema de manter uma carga circulatória equilibrada em todas as câmaras do coração é satisfeita pela existência de dois *shunts* que permitem que a maior parte do sangue circulante evite os pulmões. Um *shunt* é uma conexão direta entre os átrios direito e esquerdo que permite que o sangue que entra no átrio direito ignore completamente a circulação pulmonar, passando diretamente para o átrio esquerdo. Este *shunt* permite o desenvolvimento normal e funcional do átrio esquerdo. Se todo o sangue que entrasse no átrio direito passasse diretamente para o átrio esquerdo, entretanto, o ventrículo direito não teria nada para bombear e se tornaria hipoplásico. Na metade da gestação, mais de 30% do sangue que entra no átrio direito é desviado diretamente para dentro do átrio esquerdo; a curto prazo, a porcentagem é reduzida para menos de 20%. Com a disposição das aberturas dos canais vasculares para o átrio direito, uma quantidade significativa de sangue também entra no ventrículo direito e deixa essa câmara através da saída do trato pulmonar. A maior parte do sangue deixando o ventrículo direito, que ainda está longe demais para ser acomodado pela vasculatura dos pulmões, passa pelos pulmões através do canal arterial e desemboca diretamente na aorta descendente. Por estes dois mecanismos, o coração é uniformemente exercitado, e a circulação pulmonar é protegida.

Quando o *septum primum* interatrial está quase pronto para fundir-se com os coxins endocárdicos, uma área de morte celular geneticamente programada provoca o aparecimento de múltiplas perfurações perto do fim cefálico (Fig. 17.24C). Como a borda superior do *septum primum* se funde com os coxins endocárdicos, destruindo, assim, o *foramen primum*, as perfurações cefálicas no *septum primum* se fundem e dão origem ao ***foramen secundum interatrial***. Este novo *foramen* preserva a conexão direta entre os átrios direito e esquerdo.

Pouco depois do aparecimento do segundo *foramen*, um ***septum secundum*** crescente começa a se formar bem à direita do *septum primum*. Esta estrutura, que cresce a partir da parte dorsal para a porção ventral do átrio, forma um **forame oval**. A posição do forame oval permite que a maior parte do sangue que adentra no átrio direito, pela veia cava inferior passe diretamente através dele e do *foramen secundum*, para dentro do átrio esquerdo. A disposição dos dois septos interatriais lhes permite atuar como uma válvula de sentido único, todavia, permite que o sangue flua do átrio direito para o átrio esquerdo, mas não no sentido inverso.

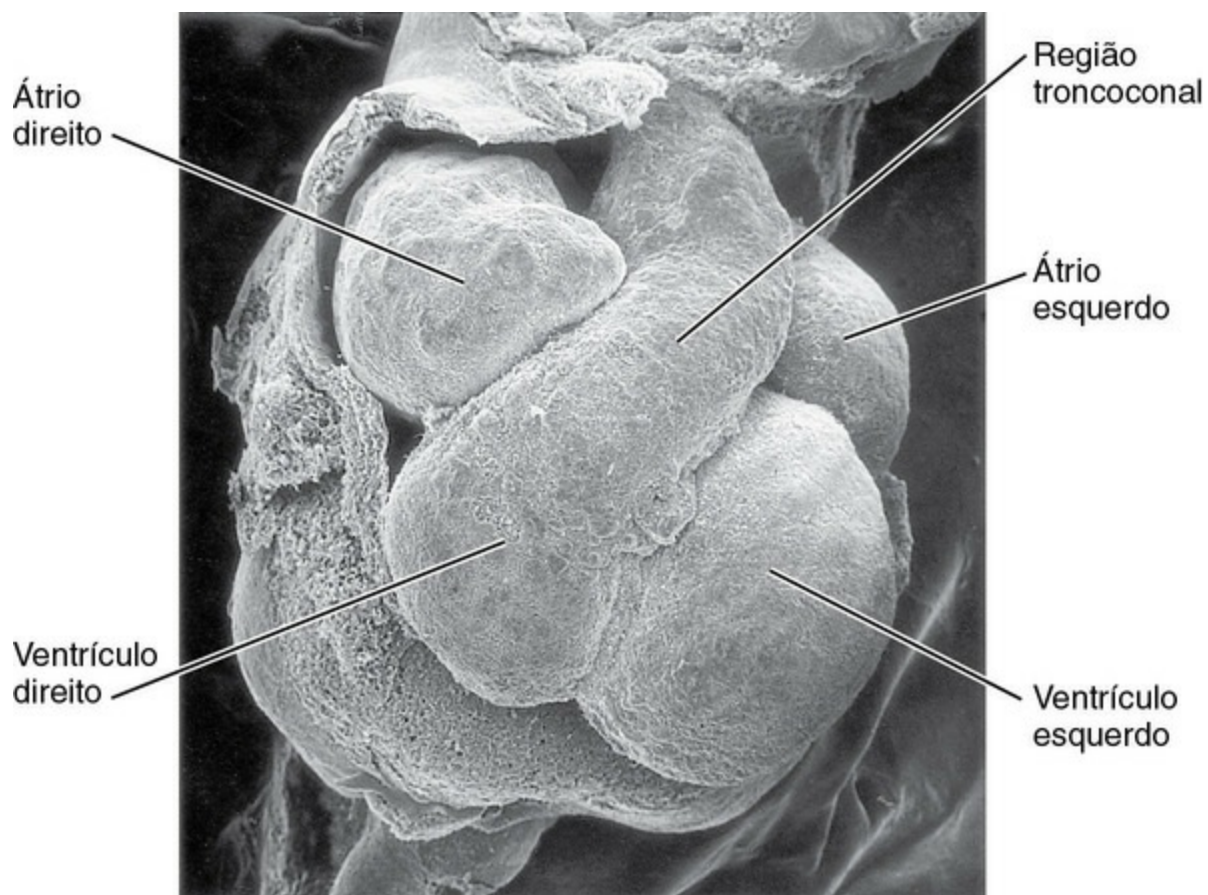
Reposicionamento do Seio Venoso e a Entrada Venosa no Átrio Direito

Durante a fase tubular reta do coração, o seio venoso é uma câmara com simetria bilateral na qual as principais veias do corpo desembocam (Fig. 17.15). Como o coração

sofre *looping* e os septos interatriais são formados, a entrada do seio venoso desloca completamente para o átrio direito (Fig. 17.21 e 17.24). Enquanto isto ocorre, o corno direito do seio venoso se torna cada vez incorporado à parede do átrio direito, que o corno esquerdo muito reduzido, o **seio coronariano** (que é o canal de drenagem comum para as veias coronárias), abre diretamente para o átrio direito (Fig. 17.16). Também no átrio direito, abas de tecido semelhantes a válvulas (**válvulas venosas**) se formam ao redor das entradas das veias cavas superior e inferior. Devido à orientação do orifício e à sua pressão, o sangue que entra pelo átrio direito vindo da veia cava inferior passa essencialmente através do *shunt* interatrial para dentro do átrio esquerdo, enquanto o sangue que entra a partir da veia cava superior e do seio coronariano flui, através da válvula tricúspide, para o ventrículo direito.

Septação dos Ventrículos

Quando os septos interatriais estão primeiramente se formando, um septo interventricular muscular começa a crescer a partir do ápice do *looping* ventricular entre a intumescência das câmaras ventriculares direita e esquerda em direção aos coxins endocárdicos atrioventriculares (Fig. 17.24C). A divisão inicial do ventrículo comum é também refletida pela presença de uma fenda na superfície exterior do coração (Fig. 17.25). Apesar de um **forame interventricular** estar presente inicialmente, ele é por fim destruído por (1) um maior crescimento do septo interventricular muscular, (2) a contribuição do tecido troncocone rígido que divide a via de saída do coração, e (3) um componente membranoso derivado do tecido conjunto do coxim endocárdico.



Septação da Via de Saída do Coração

No coração tubular inicial, a via de saída é um único tubo, o **bulbo arterioso**. No momento em que o septo interventricular começa a se formar, o bulbo alonga-se e pode ser dividido em um cone arterioso proximal e tronco arterioso distal ([Fig. 17.20](#)). Mais próximo do coração, a parede da via de saída é constituída, em grande parte, de células derivadas do campo cardíaco secundário; mais distalmente, as células derivadas da crista neural predominam. Embora inicialmente seja um único canal, a via de saída é dividida em canais aórtico e pulmonar separados através do aparecimento de duas **cristas troncoconais** em espirais, que são derivadas principalmente do mesênquima da crista neural. Estes sulcos incham dentro do lúmen e finalmente se encontram, separando, assim, o lúmen em dois canais. O saco aórtico, que está localizado distalmente à região troncoconal, não contém sulcos. A divisão da via de saída começa próxima da raiz da aorta ventral, entre o quarto e sexto arcos e estende-se em direção aos ventrículos, em espiral como se segue ([Fig. 17.26](#)). Isso explica a espiral parcial da aorta e da artéria pulmonar no coração de adultos.

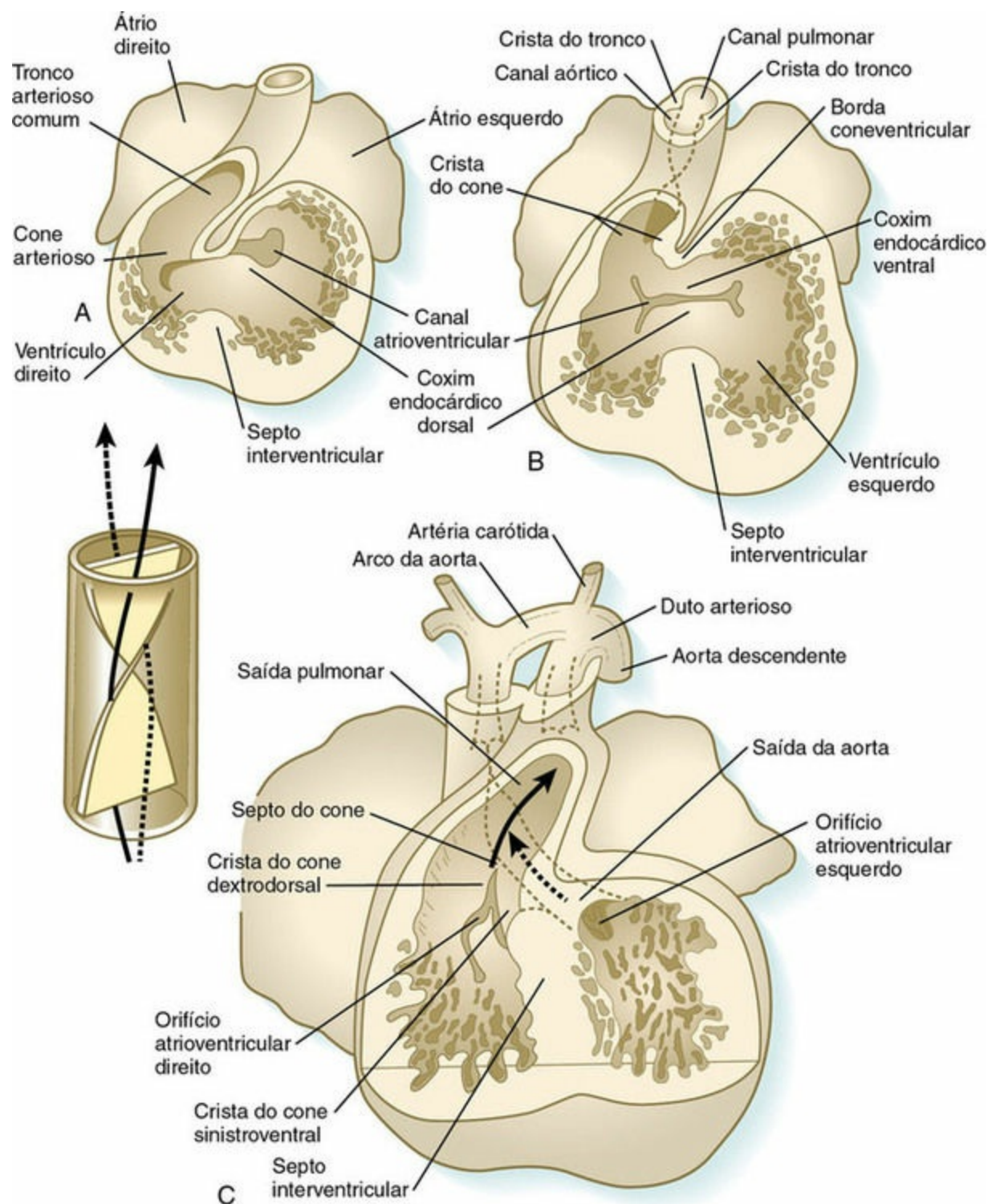


FIG. 17.26 A a C, Divisão da via de saída do coração em desenvolvimento. As cristas troncoconais passam por uma espiral de 180 graus. (After Kramer TC.: Am J Anat 71:343-370, 1942.)

Antes e durante o processo de divisão, as células derivadas da crista neural da parede da via de saída começam a produzir fibras elásticas, que fornecem a resistência exigida da aorta e outros grandes vasos. A elastogênese segue um gradiente, em primeiro lugar, através da via de saída, em seguida, na própria aorta e, finalmente, para os ramos arteriais menores fora da aorta.

Na base do cone, onde o tecido do coxim endocárdico é formado da mesma maneira que no canal atrioventricular, dois novos conjuntos de **válvulas semilunares** são formados (Fig. 17.27). Estas válvulas, cada uma das quais tem três folhetos, impedem que o sangue ejetado volte para os ventrículos. As células cranianas da crista neural e o

mesoderme cardíaco contribuem para a formação das válvulas semilunares. Como foi referido anteriormente, as extensões mais proximais das cristas troncoconais contribuem para a formação do septo interventricular. Logo após o lado aórtico da válvula semilunar aórtica, as duas artérias coronárias se juntam à aorta para abastecer o coração com sangue.

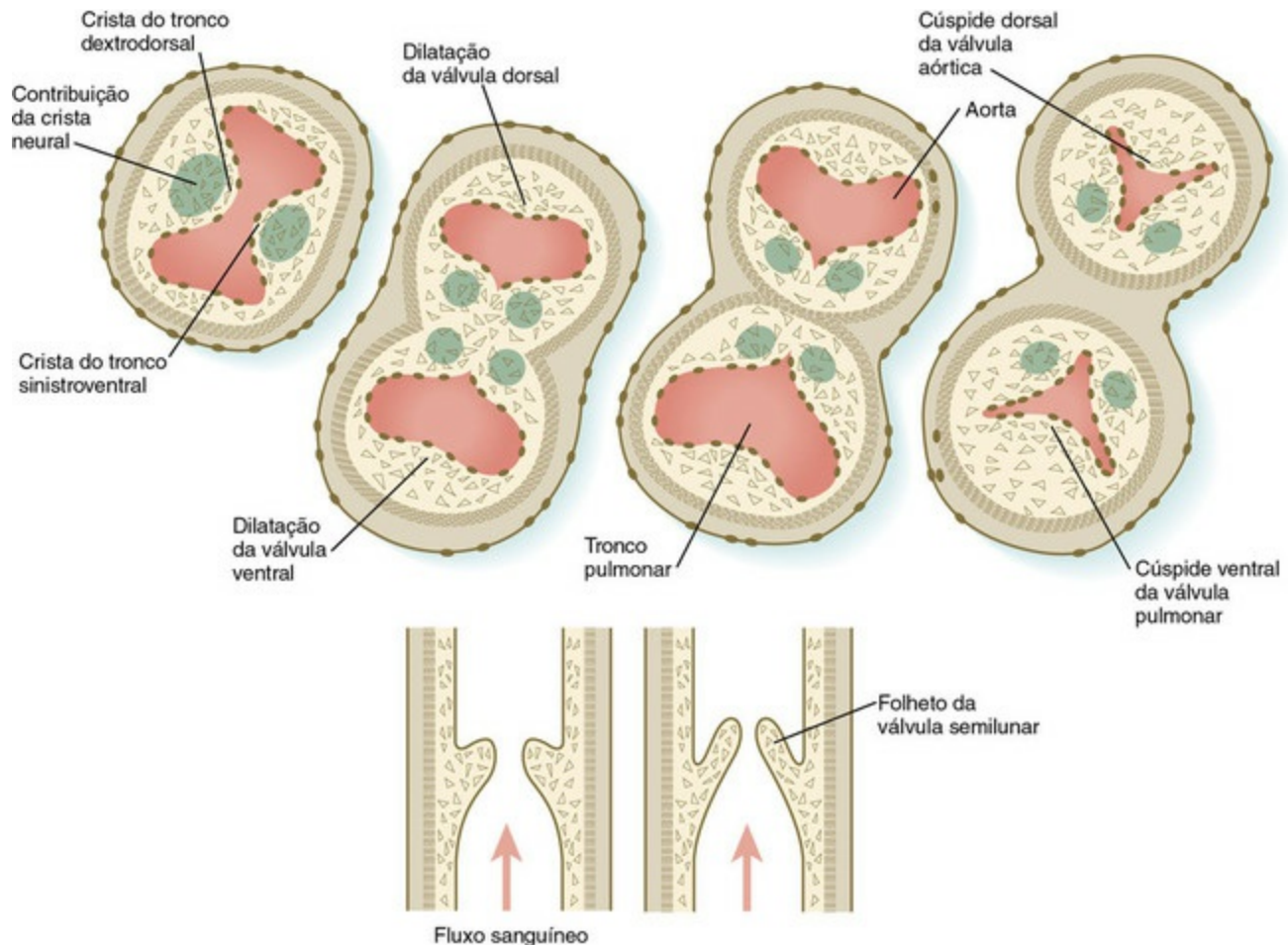


FIG. 17.27 Formação das válvulas semilunares no trato de saída do coração. As células da crista neural (verde) contribuem para a formação dos folhetos valvulares.

Inervação do Coração

Embora o desenvolvimento inicial do coração ocorra independentemente dos nervos, três conjuntos de fibras nervosas inervam o coração, finalmente (**Fig. 17.28**). Fibras nervosas simpáticas (adrenérgica), que atuam para acelerar o batimento cardíaco, chegam como crescimento de gânglios simpáticos do tronco. Estas fibras nervosas são derivadas da crista neural do tronco. A inervação parassimpática (colinérgica) é derivada da crista neural cardíaca. Os neurônios do gânglio cardíaco, que são os neurônios parassimpáticos de segunda ordem, migram diretamente para o coração a partir da crista neural cardíaca. Essas sinapses com axônios dos neurônios parassimpáticos de primeira ordem ganham o acesso ao coração através do nervo vago. Inervação sensitiva do coração também é fornecida através do nervo vago, mas os neurônios sensitivos são provenientes de

ectoderme placodal (placódio nodoso) (Fig. 13.1). A inervação direta do coração, portanto, tem três origens distintas.

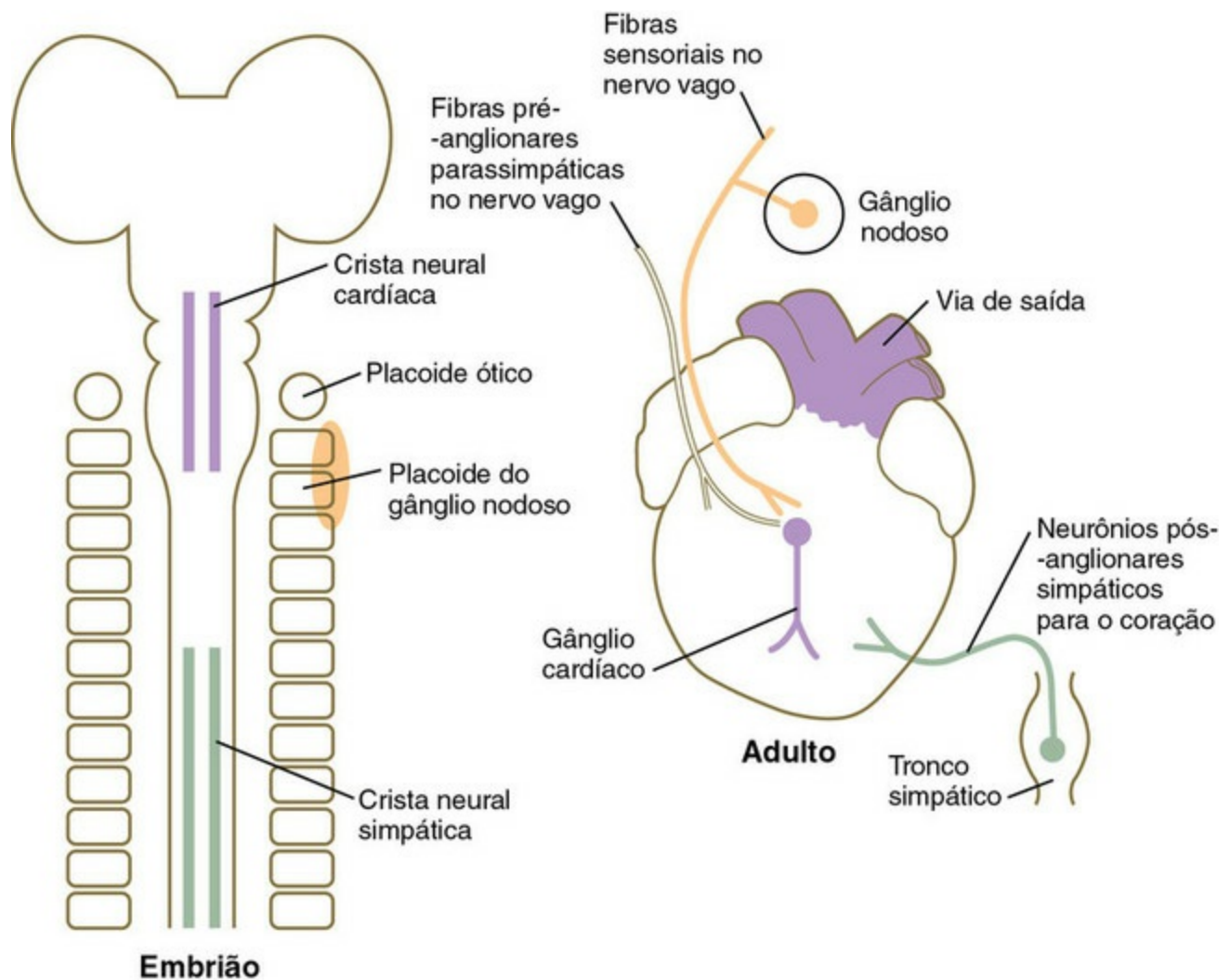


FIG. 17.28 Contribuições da crista neural craniana e do tronco e a inervação placóide nodosa do coração de aves. (Baseado em Kirby ML: Cell Tissue Res 252:17-22, 1988.)

Se a crista neural cardíaca é removida no embrião de galinha em desenvolvimento, gânglios cardíacos colinérgicos ainda se formam. Experimentos têm determinado que os placódios nodosos compensam a perda da crista neural através do fornecimento de neurônios que substituem os neurônios parassimpáticos normais.

Iniciação da Função Cardíaca e Sistema de Condução do Coração

O coração humano começa a bater 21 a 23 dias após a fertilização, quando ainda está no estágio representado pelo miocárdio primário do coração (p. 107). O ritmo é lento (< 40 batimentos/minutos) e a atividade rítmica começa próxima da região de entrada do coração e se espalha em direção à via de saída através de despolarização espontânea das células. Nesta fase, o coração funciona como uma bomba peristáltica simples.

À medida que as câmaras atriais e ventriculares tomam forma, os cardiomiócitos de

diferenciação são incapazes de gerar ou propagar batidas na mesma maneira como as células do miocárdio primário. Para coordenar a batida das câmaras de expansão, é necessário que o coração dos mamíferos desenvolva um sistema de condução especializado, o que tira proveito de alguns elementos do miocárdio primário na região atrial e os adiciona a um sistema de condução filogeneticamente mais recente dentro do miocárdio ventricular.

O **nó sinoatrial** é o marca-passo do coração maduro ([Fig. 17.29](#)) e é um descendente direto das células do miocárdio primário, que iniciam os primeiros batimentos cardíacos coordenados. Terminais de fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas crescem na área para modular o batimento cardíaco. O estímulo contráctil passa então para o nódulo atrioventricular por meio de mecanismos ainda não bem compreendidos. Desde o desenvolvimento inicial, o **nódulo atrioventricular**, que também é um derivado direto do miocárdio primário, funciona de modo a retardar o impulso condutor para separar as contrações das câmaras atriais e ventriculares. Atividade do repressor transcricional Tbx-3 impede que as células do miocárdio primário, destinadas a formar os nódulos sinoatrial e atrioventricular, a se diferenciarem em células mais altamente contráteis e mais fracamente condutoras, que caracterizam as câmaras ventriculares. A partir do nódulo atrioventricular, o impulso rítmico passa, então, com velocidade crescente, para baixo do **feixe atrioventricular** e para os **feixes dos ramos** esquerdo e direito antes de se espalhar para fora sobre o miocárdio ventricular como as **fibras de Purkinje**.

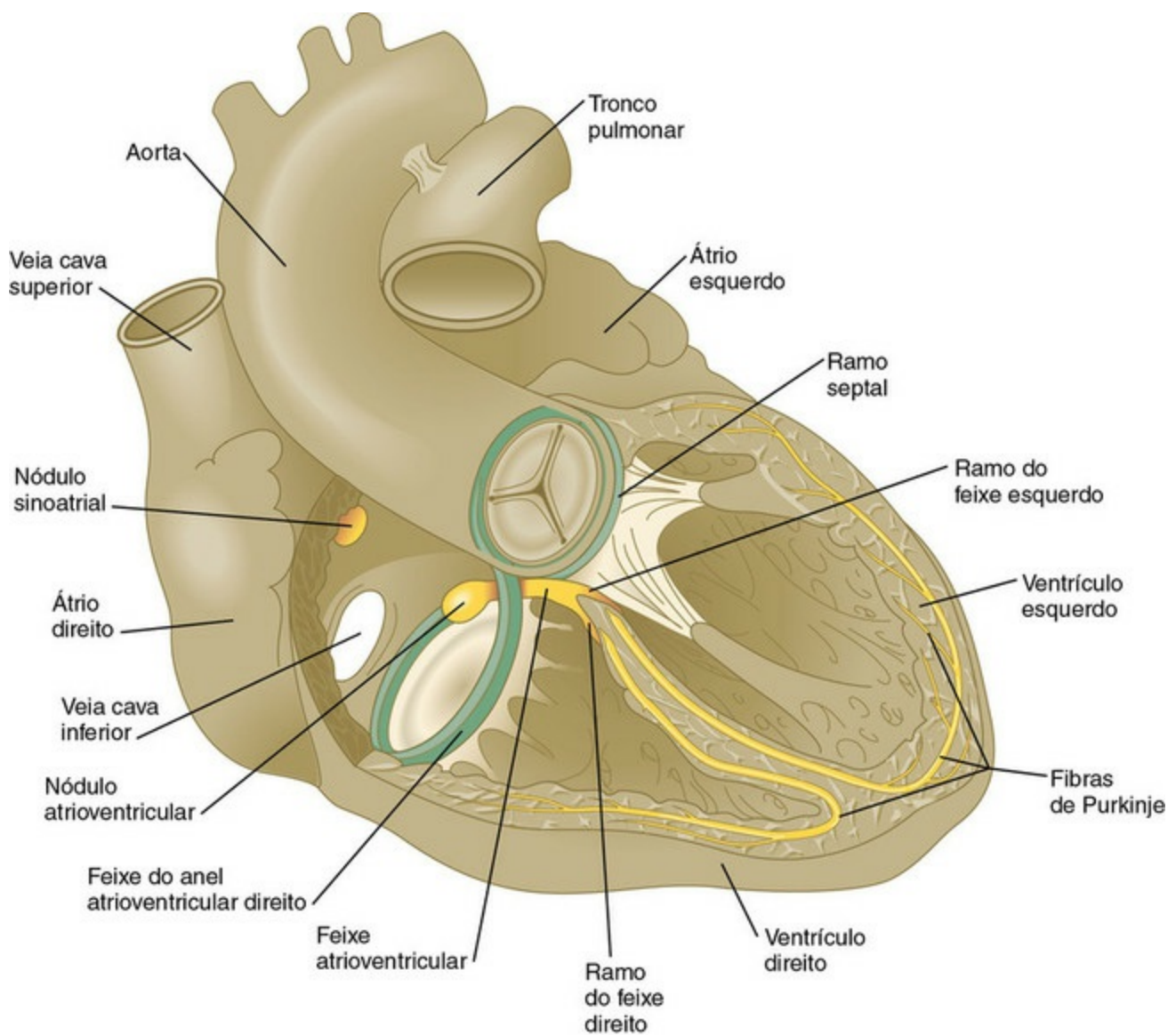


FIG. 17.29 Representação do coração humano adulto mostrando a localização dos remanescentes do anel do miocárdio interventricular inicial (*verde*) e a porção (*amarelo*) que dá origem ao nódoło e feixes atrioventriculares. Os feixes dos ramos esquerdo e direito emanam desta estrutura e, finalmente, se espalham ao longo das paredes do ventrículo como as fibras de Purkinje. (Baseado em Moorman A, Lamers WH: In Harvey RP, Rosenthal N eds: Heart development, New York, 1999, Academic Press.)

O nódoło e o feixe atrioventriculares surgem a partir de um segmento de um anel de células do miocárdio que circundam o forame interventricular, inicialmente, e depois, em algumas espécies, ficam translocados para formar uma figura em anel em forma de oito, na junção atrioventricular (Fig. 17.29). Feixes deste anel finalmente passam ao longo de cada lado do septo interventricular e, em seguida, ramificam ao longo das paredes do ventrículo como fibras de Purkinje.

A parte do sistema de condução é constituída de feixes e as fibras de Purkinje, representa uma rede de fibras do músculo cardíaco altamente modificadas, cujas características estruturais e funcionais têm sido altamente modificadas durante o desenvolvimento por influências parácrinas. Estimuladas por forças hemodinâmicas dos ventrículos em batimento, as células endoteliais produzem uma enzima que ativa o peptídeo **endotelina-1**, o qual, juntamente com outros fatores, tais como a **neuregulina** do endocárdio, estimula o início da transformação de cardiomiócitos em células condutoras

do sistema de Purkinje. As células de Purkinje elaboram **conexinas**, que facilitam a rápida condução de uma célula para outra. A condução muito rápida é necessária para assegurar uma batida quase simultânea em todo o ventrículo.

Circulação Fetal

Em muitos aspectos, o plano geral da circulação embrionária parece ser ineficiente e mais complexo do que o necessário para manter o crescimento e desenvolvimento do feto. O embrião deve se preparar para o momento, todavia, quando de repente muda para um padrão totalmente diferente de oxigenação do sangue através dos pulmões, ao invés da placenta, tornando assim as modificações do plano de circulação fetal, essenciais.

Sangue altamente oxigenado da placenta entra na veia umbilical em um grande fluxo que está, por vezes, sob pressão aumentada por causa das contrações uterinas. Dentro da substância do fígado, sangue da veia umbilical, sob maior pressão, passa diretamente para o duto venoso, o que permite contornar os pequenos canais de circulação do fígado e fluir diretamente para a veia cava inferior ([Fig. 17.30](#)). Quando na veia cava, o sangue tem acesso imediato ao coração. Sangue pobremente oxigenado que flui na veia cava inferior pode ser suportado por causa da força do fluxo de sangue de cordão umbilical.

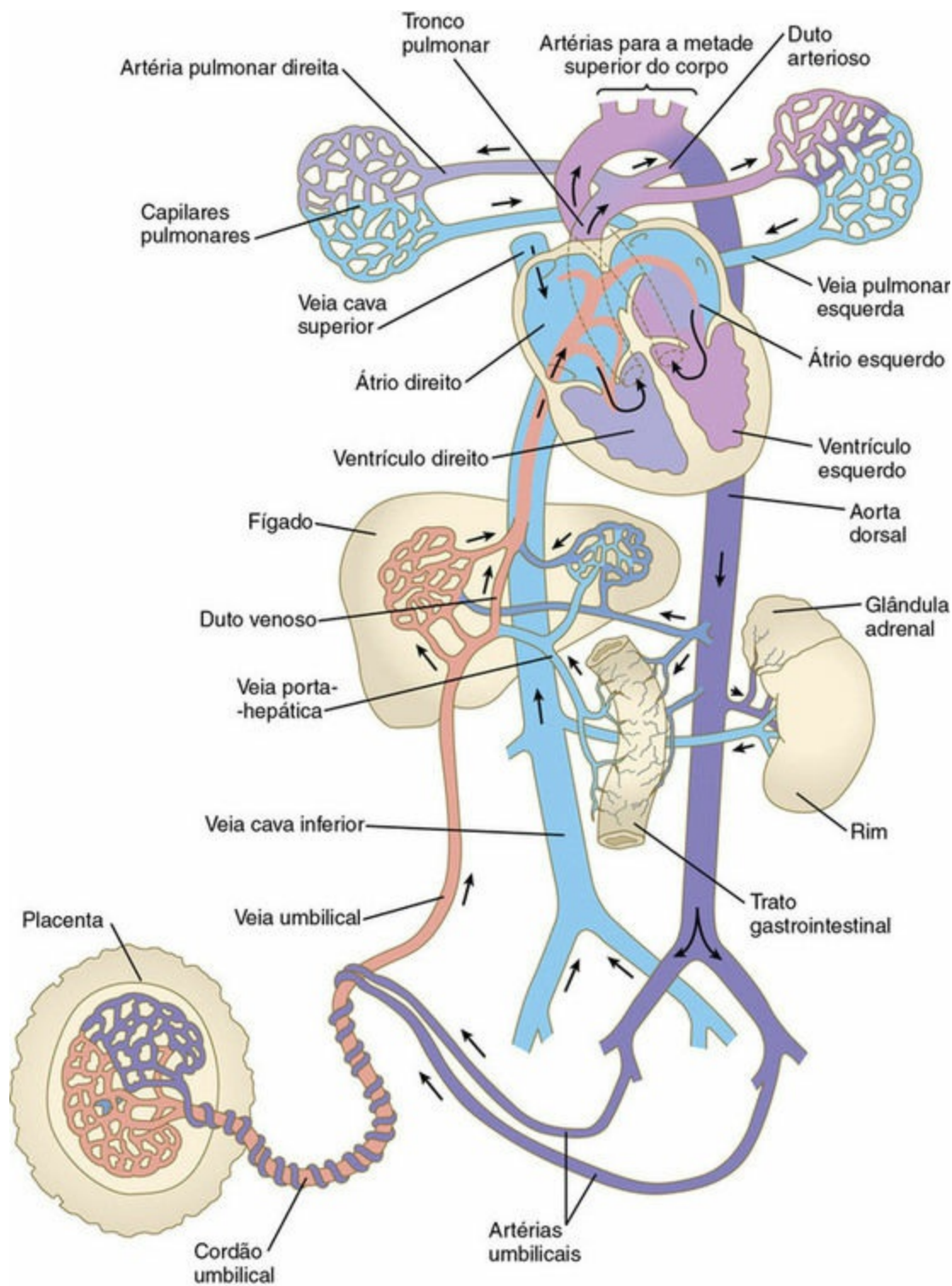


FIG. 17.30 Circulação fetal no nascimento.

Existe evidência funcional para haver um esfíncter fisiológico no duto venoso, o que obriga a maior parte do sangue umbilical a passar através dos canais capilares hepáticos e entrar na veia cava inferior através das veias hepáticas quando ele contrai. Este esfíncter fisiológico reduz consideravelmente a pressão do sangue umbilical e permite o sangue sistêmico pobremente oxigenado da veia cava inferior entrar no átrio direito, a uma pressão mais baixa. O sangue com maior pressão entrando na veia umbilical da placenta também previne o sangue da veia porta hepática de entrar no duto venoso. Quando o útero está relaxado, e o sangue venoso umbilical está sob baixa pressão, o sangue portal pobremente oxigenado se mistura com o do cordão umbilical no duto venoso. Mais mistura de sangue umbilical e sistêmico também ocorre na veia cava inferior.

No átrio direito, a orientação da entrada da veia cava inferior permite um fluxo de sangue sob um ligeiro aumento da pressão a passar diretamente através do forame oval e do *foramen secundum* para dentro do átrio esquerdo ([Fig. 17.30](#)). Esta é a rota normalmente feita pelo sangue umbilical altamente oxigenado que entra no organismo sob crescente pressão. Por causa da comunicação interatrial do feto ser menor do que a abertura da veia cava inferior, parte do sangue altamente oxigenado da cava turbilhona no átrio direito e entra no ventrículo direito. Quando o sangue sob baixa pressão (tipicamente sangue sistêmico pobremente oxigenado) entra no átrio direito, ele se junta com o sangue venoso drenado da cabeça por meio da veia cava superior e o coração através do seio coronariano e é principalmente direcionado, através da válvula tricúspide, para o ventrículo direito.

Todo sangue que entra no ventrículo direito do feto sai pela artéria pulmonar e passa em direção aos pulmões. Mesmo no feto relativamente desenvolvido, a vasculatura pulmonar não é capaz de lidar com o volume total de sangue que entra na artéria pulmonar. A razão principal para isto é que o sangue que entra nos pulmões a partir do ventrículo direito é relativamente pouco saturado ($\sim 50\%$) com oxigênio. Especialmente tarde na vida fetal, a baixa saturação de oxigênio resulta em resistência vascular pulmonar cada vez maior. O sangue que não pode ser acomodado pelas artérias pulmonares é desviado para a aorta através do duto arterioso. Esta estrutura protege os pulmões de sobrecarga circulatória e ainda permite que o ventrículo direito se exercite, em preparação para o seu funcionamento em plena capacidade no momento do nascimento. Apenas 12% da saída do ventrículo direito passa através dos pulmões do feto. O controle da persistência do duto arterioso tem sido objeto de especulação considerável.

A persistência do duto arterioso e duto venoso no feto é mantida ativamente pela ação da prostaglandina E2 (duto arterioso) e prostaglandina I2 (duto venoso). Alguns dos efeitos das prostaglandinas são mediados por óxido nítrico.

O átrio esquerdo recebe um fluxo de sangue altamente oxigenado do cordão umbilical através do *shunt* interatrial e uma pequena quantidade de sangue pobremente oxigenado originário das veias pulmonares. Este sangue, que em conjunto é altamente oxigenado, passa para dentro do ventrículo esquerdo e sai do coração através da aorta. Algumas das primeiras ramificações arteriais que saem da aorta suprem o coração e o encéfalo, órgãos que necessitam de uma concentração elevada de oxigênio para o desenvolvimento normal.

Onde o arco aórtico começa a descer, o duto arterioso despeja sangue pobremente oxigenado ali. Esta mistura de sangue altamente e pobremente oxigenado é distribuída para os tecidos e órgãos que são supridos pelos ramos torácico e abdominal da aorta. Próximo de sua extremidade caudal, a aorta origina duas artérias umbilicais grandes, que levam sangue à placenta para renovação.

A [Correlação Clínica 17.1](#) apresenta malformações do coração, a [Correlação Clínica 17.2](#) apresenta malformação dos vasos sanguíneos. A [Tabela 17.6](#) resume o cronograma do desenvolvimento cardíaco.

Correlação clínica 17.1 Malformações do Coração

Com uma incidência de cerca de 1 em cada 100 nascidos vivos, as malformações cardíacas são a classe mais comum das malformações congênicas. Devido ao estreito equilíbrio fisiológico da circulação, a maioria das malformações produz sintomas. Clinicamente, as malformações cardíacas são tipicamente classificadas como malformações que estão associadas à cianose (**defeitos cianóticos**) na vida pós-natal e aquelas que não são associadas à cianose (**defeitos acianóticos**).

A cianose é resultado de quando o sangue contém mais do que 5 g/dL de hemoglobina reduzida. A cianose é facilmente reconhecível por uma coloração entre o arroxeado e azulado da pele em áreas com circulação capilar superficial densa. Ela está associada a **policitemia**, uma concentração aumentada de eritrócitos no sangue resultante da diminuição da saturação total de oxigênio no sangue. Cianose de longa duração está associada a um hipocratismo proeminente das extremidades dos dedos das mãos (Fig. 17.42) e diminuição do crescimento. Em casos graves de cianose, as crianças frequentemente assumem uma postura agachada que pode facilitar a reoxigenação do sangue.

No pós-natal, a cianose está associada à presença de um *shunt* da direita para esquerda, no qual sangue venoso se mistura com o sangue sistêmico. Alguns defeitos cardíacos são acianóticos por muitos anos, mas, em seguida, tornam-se cianóticos. Esses defeitos são inicialmente caracterizados por um *shunt* da esquerda para a direita em que sangue sistêmico oxigenado reflui para o átrio ou ventrículo direitos. O resultado líquido é um aumento da carga bombeada pelo ventrículo direito que acaba por conduzir à hipertrofia ventricular direita. Durante um longo período de tempo, o aumento do fluxo sanguíneo através dos pulmões provoca uma reação hipertensiva na vasculatura pulmonar que efetivamente aumenta a pressão no átrio e no ventrículo direito. Quando a pressão no lado direito do coração excede aquela da câmara esquerda correspondente, o *shunt* é invertido, e o sangue mal oxigenado, passa para a circulação sistêmica, levando, assim, à cianose. Neste ponto, a condição do paciente, que tem a lesão cardíaca, com frequência piora rapidamente.

Análise das numerosas linhagens disponíveis de camundongos geneticamente modificadas mostrou que a interferência com a função de muitos genes resulta no aparecimento de uma variedade de malformações cardíacas e vasculares. Um determinado tipo de defeito cardíaco pode ser produzido por interferência com qualquer uma de uma grande variedade de moléculas (tanto moléculas de sinalização quanto os fatores de transcrição), as quais são componentes da cascata que conduz à formação normal de uma dada parte do coração. O seguinte tratamento de defeitos cardíacos é baseado em características clínicas e anatômicas. As bases moleculares, quando conhecidas, são também discutidas, mas para algum determinado defeito apenas as principais vias interrompidas são mencionadas. Por uma questão de perspectiva global, em vez de focar em detalhes específicos, a Figura 17.31 resume o estado atual do conhecimento sobre o papel dos principais fatores de transcrição na gênese de importantes defeitos cardíacos congênicos.

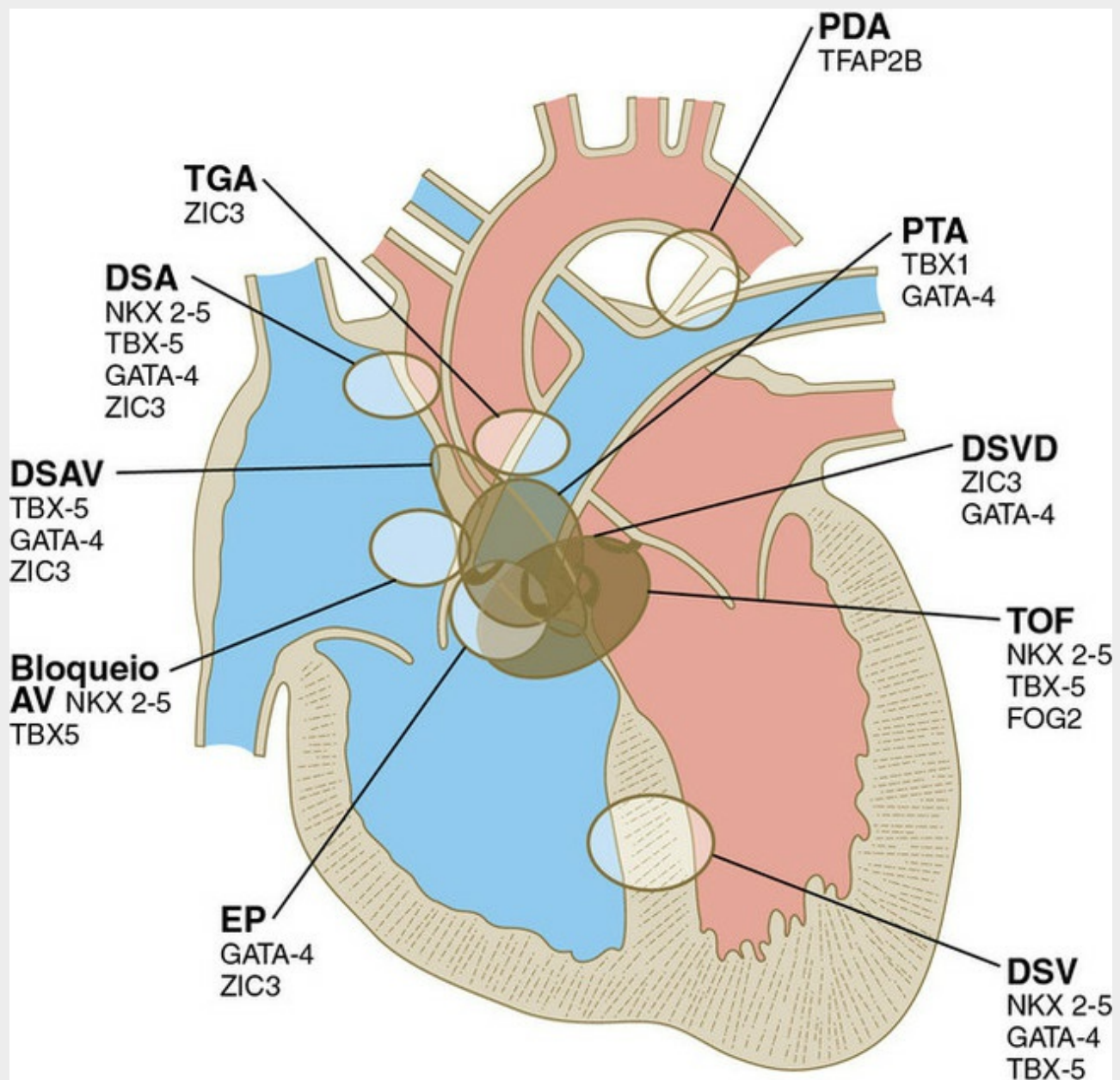


FIG. 17.31 Esquema mostrando a associação entre anomalias estruturais do coração e mutações de fatores de transcrição.

DSA, defeito septal atrial; AV atrioventricular; DSAV, defeito septal atrioventricular; DSVD, dupla via de saída do ventrículo direito; PDA, persistência do ducto arterioso; EP, estenose pulmonar; PTA, tronco arterioso persistente; TGA, transposição das grandes artérias; TOF, tetralogia de Fallot; DSV, defeito septal ventricular. (Adaptado de Clark KL, Yutzey KE, Benson DW: Annu Rev Physiol 68:97-121, 2006.)

Shunts Câmara para Câmara

Defeitos dos septos atriais e ventriculares são comuns, respondendo por quase 50% dos casos de cardiopatia congênita. Devido à sua natureza simples, eles estavam entre os primeiros defeitos cardíacos a serem tratados com cirurgia de coração aberto.

Defeitos do Septo Interatrial

Vários tipos de defeitos anatômicos no septo interatrial podem resultar em um *shunt* persistente entre os dois átrios. As variedades mais comuns são causadas pela excessiva reabsorção do tecido ao redor do segundo forame ou crescimento hipoplásico do septo (**Fig. 17.32A**). A variedade mais comum é um defeito septal baixo, o que geralmente é causado pela falta de união entre a borda do primeiro septo e os coxins endocárdicos

(Fig. 17.32B). Se o defeito é o resultado de uma deficiência do tecido do coxim endocárdico, defeitos associados das válvulas atrioventricular podem complicar consideravelmente a lesão. A falta de septação do átrio resulta em um átrio comum, um defeito grave, que geralmente está associado a outros defeitos cardíacos. Defeitos septais atriais são malformações cardíacas mais comuns. Cada vez mais, defeitos dos septos atriais estão sendo associados ao cromossomo 21. Indivíduos com síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21) têm uma alta incidência de defeitos dos septos atrial e ventricular.

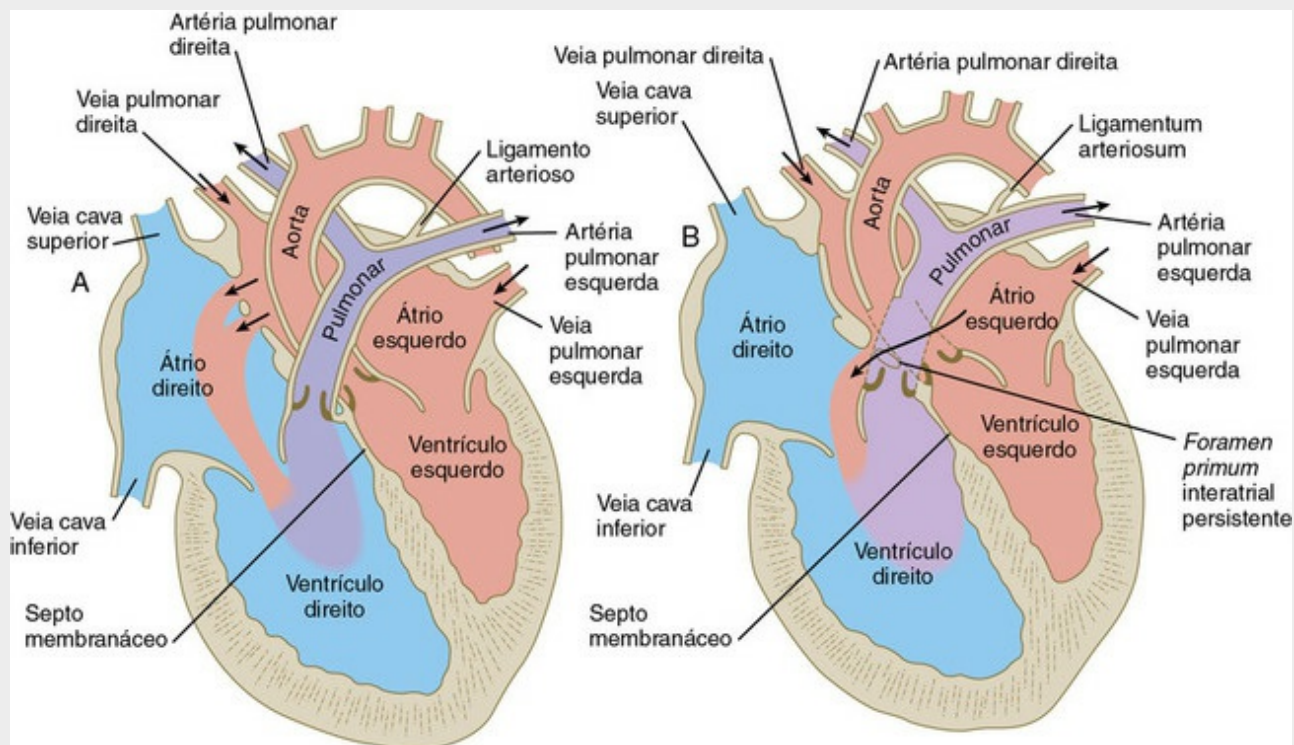


FIG. 17.32 Defeitos septais atriais alto (A) e baixo (B) no coração. Vermelho significa sangue arterial bem oxigenado, azul significa sangue venoso mal oxigenado e roxo significa uma mistura de sangue arterial e venoso.

Dos muitos genes cujas mutações estão associadas a defeitos do septo atrial, Nkx 2-5, GATA-4 e Tbx-5 são mais proeminentemente representados. Indivíduos com mutações autossômicas dominantes do gene Nkx 2-5 (p. 426.) têm uma alta incidência de anormalidades do *septum secundum*, resultando em defeitos do septo atrial. Associada aos defeitos do septo atrial está a igualmente elevada incidência de bloqueio atrioventricular, o que pode levar à morte súbita em indivíduos afetados cujos corações não são assistidos por marca-passo. Antes da descoberta desta mutação, suspeitou-se que muitos dos casos de bloqueio atrioventricular resultaram da ruptura do feixe atrioventricular pelo processo de reparação. Durante os primeiros dias da cirurgia cardíaca, antes da anatomia do feixe atrioventricular ser precisamente determinada, o bloqueio do feixe cirurgicamente induzido foi um problema no reparo de defeitos septais atriais baixos.

Outra condição que está fortemente associada a defeitos dos septos atriais (e ventriculares), bem como anomalias de membros, é a **síndrome de Holt-Oram**. Esta

síndrome é causada por uma mutação no gene T-box, o Tbx-5, gene que é expresso no membro superior, mas não no membro inferior (p. 200).

Defeitos do septo atrial não complicados geralmente são compatíveis com muitos anos de vida sem sintomas. Mesmo durante o período assintomático, o sangue do átrio esquerdo, que está sob pressão um pouco maior do que no átrio direito, passa para o interior do átrio direito. Este sangue adicional provoca hipertrofia atrial direita e resulta em aumento do fluxo sanguíneo para os pulmões. Ao longo dos anos, a hipertensão pulmonar pode se desenvolver. Isso aumenta a pressão do sangue do ventrículo direito e, em última análise, no átrio direito. Apenas alguns milímetros de aumento da pressão atrial direita inverte o fluxo de sangue na comunicação interatrial causando cianose.

A situação mais grave é o fechamento prematuro do forame oval. Nesta situação, a entrada completa de sangue para dentro do átrio direito passa para o ventrículo direito e causa hipertrofia maciça do lado direito do coração. O lado esquerdo é severamente hipoplásico por causa do sangue reduzido que as câmaras esquerdas transportam. Embora este defeito geralmente seja compatível com a vida intrauterina, as crianças normalmente morrem logo após o nascimento, porque a hipoplasia do coração esquerdo não pode lidar com a carga circulatória normal.

Canal Atrioventricular Persistente

A base comum para canal atrioventricular persistente é o subdesenvolvimento dos coxins endocárdicos, que resulta em uma falta de divisão do canal atrioventricular inicial nos canais direito e esquerdo. Por causa do grande número de moléculas envolvidas na formação normal dos coxins endocárdicos e as válvulas atrioventriculares, defeito nas válvulas têm sido atribuídos a mutações de muitos genes, alguns dos quais estão envolvidos na modelação e outros que efetuam a transformação epiteliomesenquimal nos locais dos coxins.

Um canal atrioventricular persistente é frequentemente associado aos principais defeitos dos septos interatrial e interventricular (Fig. 17.33). Este defeito grave leva a um crescimento deficiente e uma vida consideravelmente encurtada. Apesar do potencial para a mistura de sangue, o sentido predominante do *shunt* é da esquerda para a direita, e alguns pacientes têm pouca cianose.

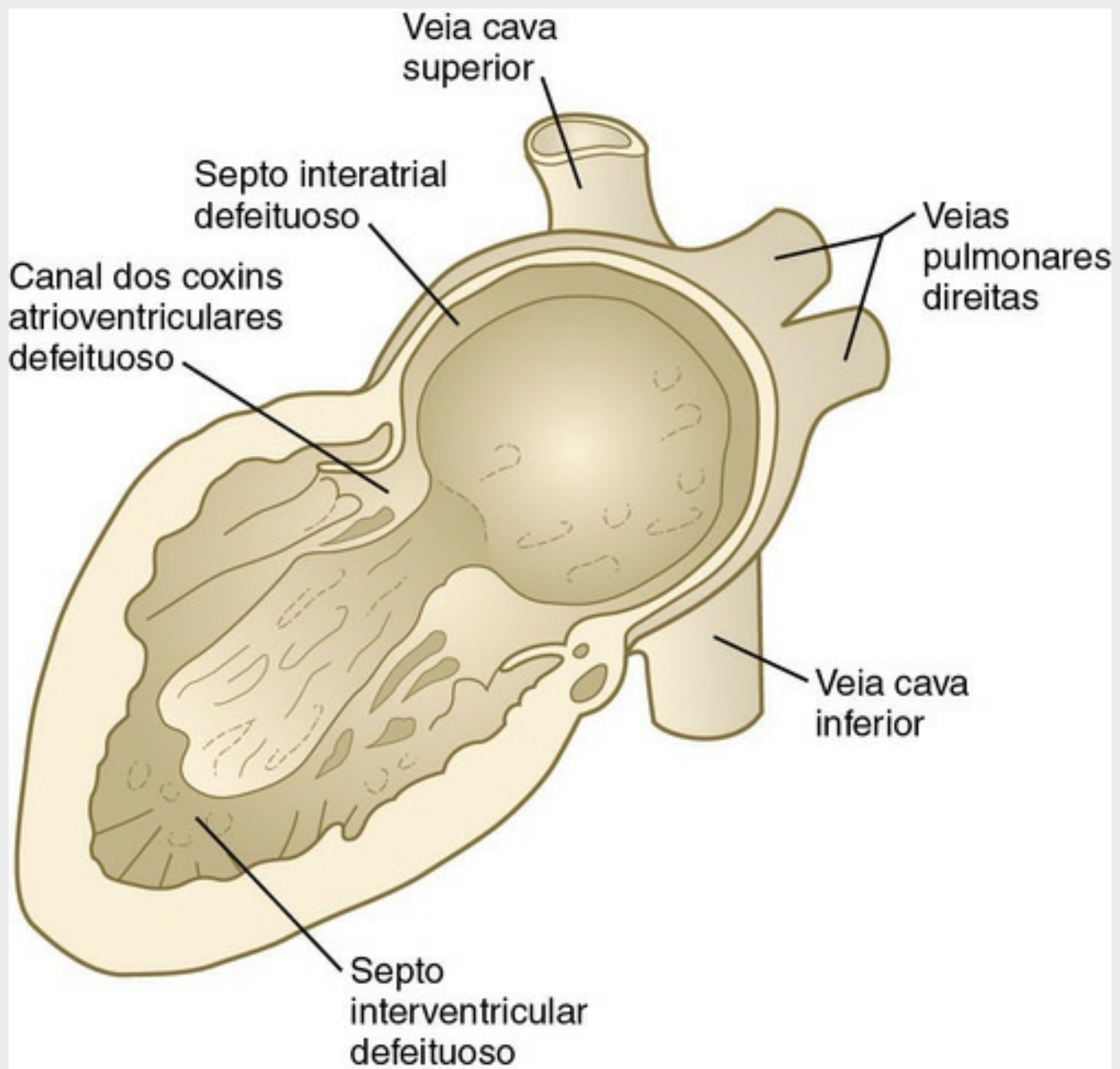


FIG. 17.33 Dissecção de um coração com um canal atrioventricular persistente em um menino de 12 dias de idade. (After Patten BM: Human embryology, ed 3, New York, 1968, McGraw-Hill.)

Atresia Tricúspide

Na atresia tricúspide, cuja etiologia é mal compreendida, a abertura normal valvar entre o átrio direito e ventrículo direito é totalmente ocluída (**Fig. 17.34B**). Tal defeito, sozinho, provoca a morte, porque o sangue não pode ter acesso aos pulmões para a oxigenação. As crianças podem sobreviver com esta malformação, no entanto, e isso ilustra um ponto importante na embriologia cardíaca. Muitas vezes, uma lesão primária é acompanhada por uma ou mais lesões secundárias (geralmente *shunts*) que permitem a sobrevivência, embora frequentemente em um nível funcional insuficiente.

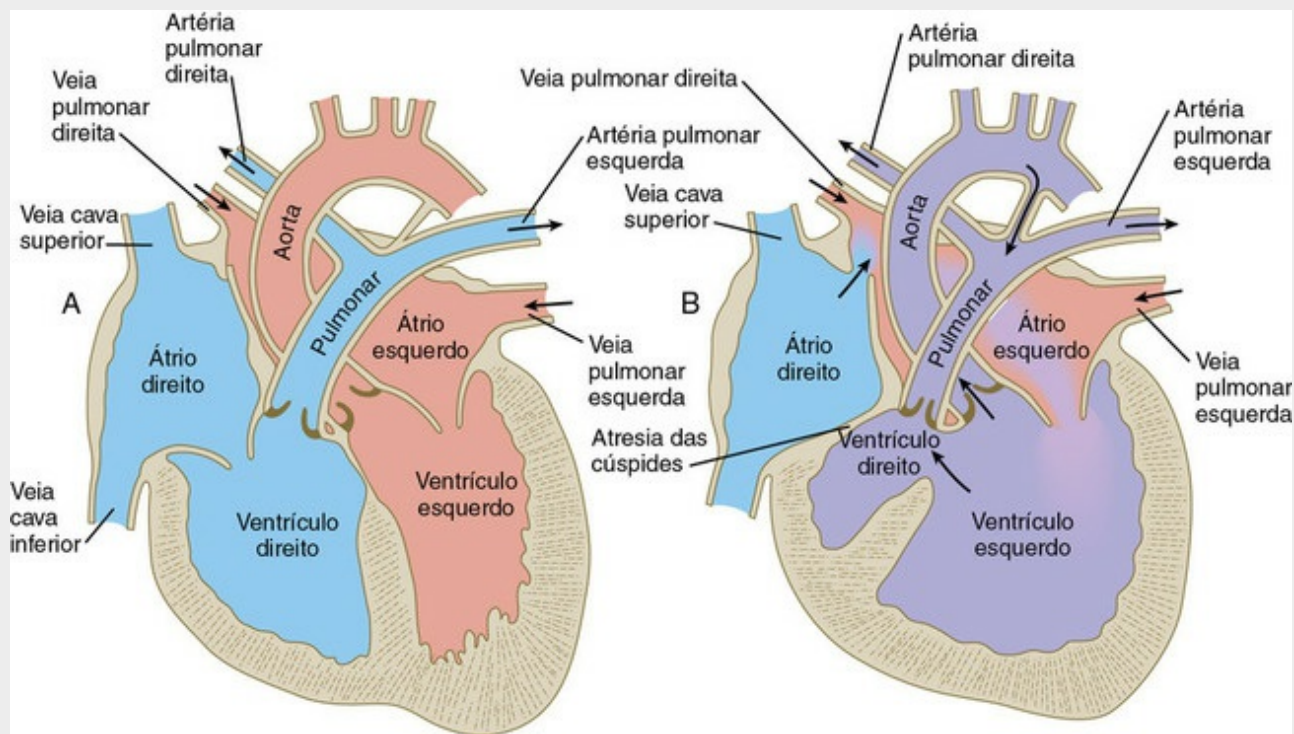


FIG. 17.34 A, Um coração pós-natal normal. B, Atresia tricúspide, com defeitos de compensação no septo interatrial e do septo interventricular (setas), que permitem que este paciente sobreviva.

Nesta condição, *shunts* secundários devem realizar dois objetivos. Primeiro, um defeito do septo atrial persistente deve *desviar* sangue que não pode passar através da válvula tricúspide atresíca para o átrio esquerdo. O sangue do átrio esquerdo, em seguida, flui para dentro do ventrículo esquerdo. Em segundo lugar, um ou mais *shunts* secundários devem permitir que o sangue obtenha acesso aos pulmões, de modo a tornar-se oxigenado. O sangue do ventrículo esquerdo poderia entrar no ventrículo direito e no sistema arterial pulmonar caso exista um defeito presente no septo interventricular. Outra possibilidade é que o sangue no interior do ventrículo esquerdo passe para a circulação sistêmica, onde poderá chegar aos pulmões através da passagem da aorta por meio do duto arterioso patente para as artérias pulmonares. A partir dos pulmões, o sangue oxigenado entra no átrio esquerdo, talvez para ser reciclado pelos pulmões novamente antes de entrar na circulação sistêmica.

A **atresia mitral** também pode ocorrer, mas é muito mais rara do que a atresia tricúspide. Defeitos compensadores secundários outra vez têm que existir para a sobrevivência. Crianças com estas lesões normalmente sobrevivem apenas alguns meses ou anos.

Defeito no Septo Interventricular

Defeito no septo interventricular é o defeito cardíaco congênito mais comum em crianças, mas a maioria dos defeitos é espontaneamente resolvido antes que estas crianças atinjam os 10 anos de idade. Em adultos, esses defeitos não são tão comuns como os defeitos septais atriais. Quase 70% dos defeitos do septo ventricular ocorrem na parte membranosa do septo, onde vários tecidos embrionários convergem (**Fig. 17.35**). Pela pressão do sangue no interior do ventrículo esquerdo ser mais elevada do que no lado direito, esta lesão é inicialmente associada a *shunt* acianótico esquerda-direita do fluxo sanguíneo (**Fig. 17.36**). O aumento do fluxo sanguíneo para o ventrículo direito

produz hipertrofia ventricular direita, no entanto, podendo conduzir à hipertensão pulmonar, causando finalmente a reversão do *shunt*. As dinâmicas patológicas básicas são semelhantes aos dos defeitos do septo atrial. Muitas das mutações que causam defeitos do septo atrial podem também resultar em defeitos do septo ventricular, mas além do septo ventricular, defeitos são muitas vezes vistos em conjunto com malformações da via de saída.



FIG. 17.35 Defeito septal ventricular (*seta*) associado a atresia tricúspide. (Foto 147 de Arey-DaPena Pediatric Pathology Photographic Collection, Human Developmental Anatomy Center, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC.)

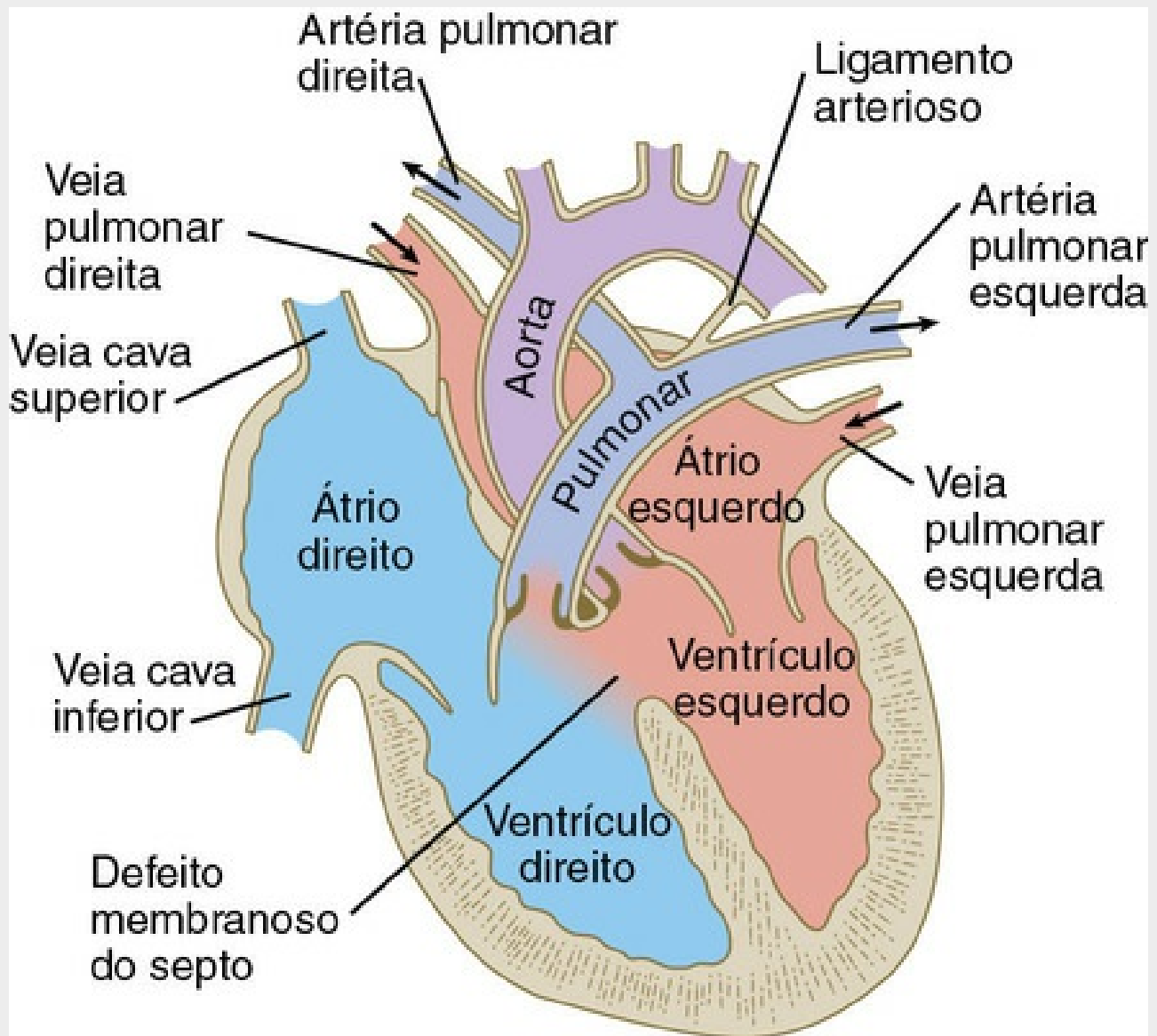


FIG. 17.36 Defeito septal interventricular (porção membranosa).

A mistura do sangue arterial e venoso ocorre em ambas as vias de saída, mas especialmente na artéria pulmonar.

Malformações da Via de Saída

A via de saída do coração (região troncoconal) está sujeita a várias malformações. Estas malformações são responsáveis por cerca de 20% a 30% de todos os casos de cardiopatia congênita. Estudos experimentais demonstraram que os defeitos da via de saída geralmente podem ser atribuídos a perturbações nos aspectos fundamentais do desenvolvimento cardíaco precoce: formação do campo cardíaco secundário ou da crista neural cardíaca. Experimentos de extirpação e transplante mostraram requisitos específicos para células da crista neural cardíaca no desenvolvimento normal da via de saída cardíaca (**Fig. 17.37**). Se a crista neural cardíaca é removida, as células ectodérmicas do placode nodoso preenchem a via de saída, mas a septação da via de saída não ocorre, levando a um tronco arterioso persistente.

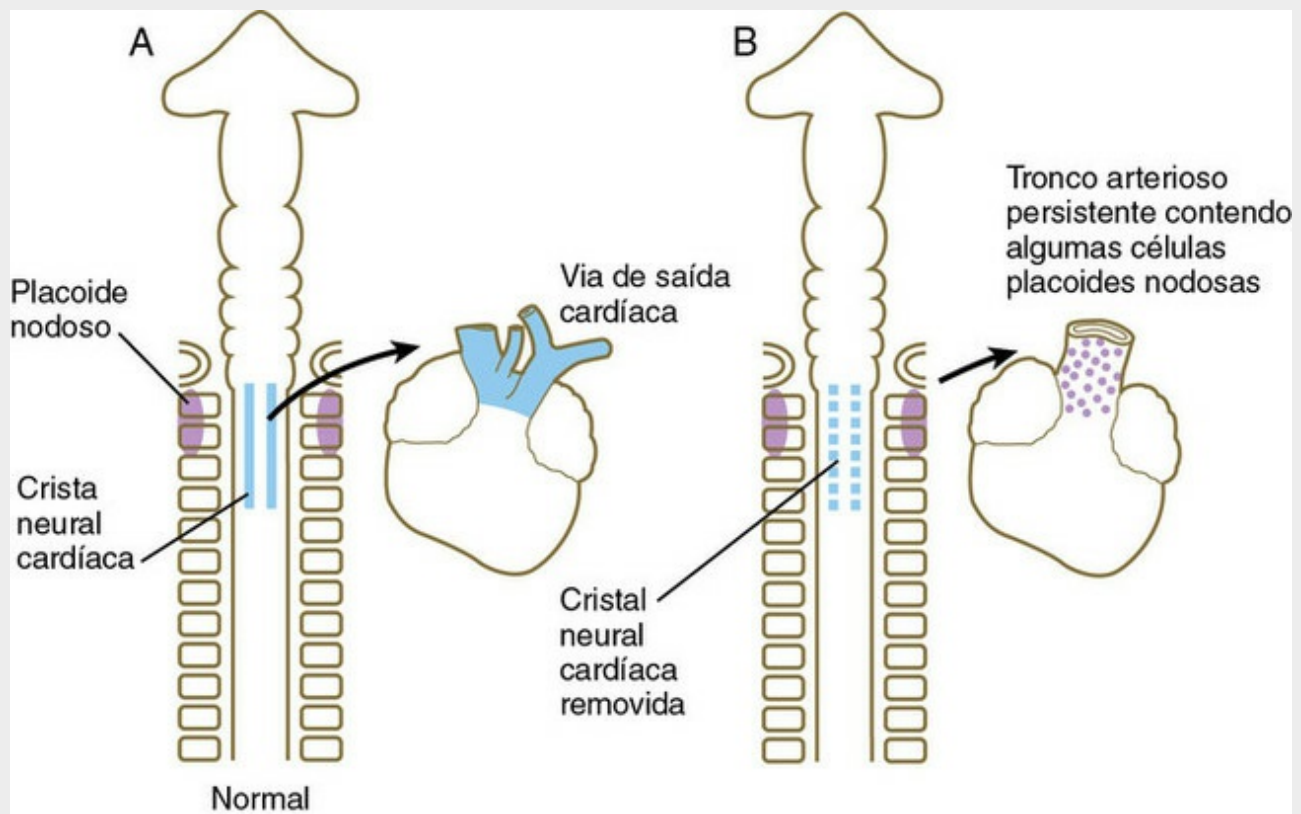


FIG. 17.37 Crista neural e morfogênese da via de saída do coração.

A, Estrutura normal, mostrando crista neural cardíaca contribuindo para a formação da via de saída, no coração de aves. **B**, A remoção da crista neural cardíaca leva à formação de um tronco arterioso persistente contendo as células derivadas do placode nodoso. (Baseado em Kirby ML, Waldo KL: *Circulation* 82:332-340, 1990.)

Embora todas as malformações nesta área não possam ser atribuídas a um desenvolvimento defeituoso da crista neural, indícios sugerem que este pode ser um fator significativo. Alguns defeitos da via de saída estão associados a translocações ou deleções no cromossomo 22, e muitos destes pode envolver tanto a crista neural quanto o campo cardíaco secundário. As lesões da via de saída podem ser produzidas experimentalmente, por interferir com a função de genes específicos, muitas vezes genes que, no ser humano, estão localizados no cromossomo 22, um exemplo proeminente é *Tbx1*, e os genes que afetam as propriedades de células da crista neural cranial. Anormalidades da via de saída são observadas em camundongos deficientes em **neurotrofina-3**, um membro da família do fator de crescimento do nervo. Além disso, as mutações dos componentes de uma cascata, começando com a endotelina-1, Hand-2 e, em seguida, neuropilina-1, um receptor de semaforina no sistema nervoso e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) no sistema vascular: todos produzem diferentes graus de anomalias de via de saída.

Tronco Arterioso Persistente

O *tronco arterioso persistente* é causado pela falta de divisão da via de saída pelas cristas troncoconais (Fig. 17.38 e 17.39A). Devido à contribuição das cristas troncoconais para a parte membranosa do septo interventricular, esta malformação é quase sempre acompanhada por um defeito septal ventricular. Um grande vaso de saída arterial substitui o septo ventricular e recebe o sangue que sai de cada ventrículo. Como pode

ser previsto, os indivíduos com tronco arterial persistente são altamente cianóticos. Sem tratamento, 60% a 70% dos recém-nascidos com este defeito morrem dentro de 6 meses.



FIG. 17.38 Tronco arterioso persistente (seta). (Foto 117 the Arey-DaPeña Pediatric Pathology Photographic Collection, Human Developmental Anatomy Center, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.)

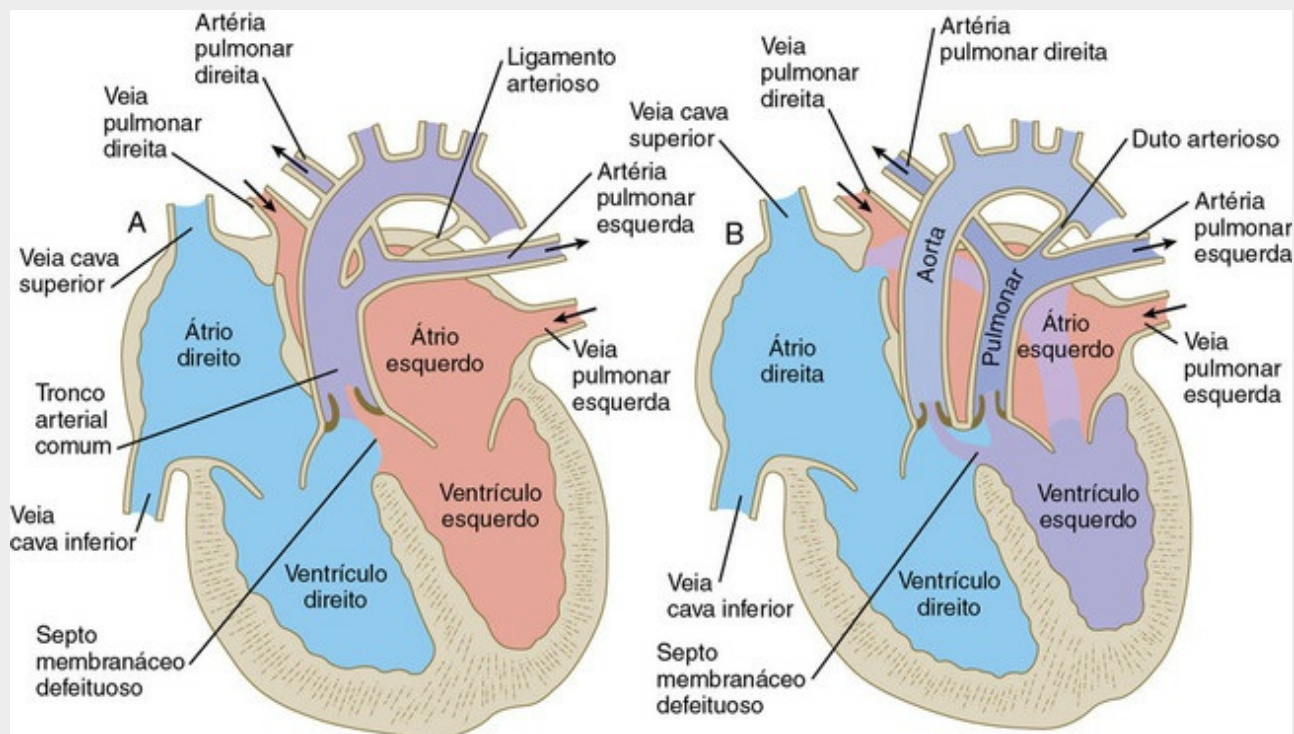


FIG. 17.39 **A**, Tronco arterioso persistente. A única via de saída é alimentada pelo sangue que entra a partir dos ventrículos direito e esquerdo. A parte membranosa do septo interventricular é um defeito comum. **B**, Transposição dos grandes vasos causada pela falta de uma espiral das cristas troncoconais no embrião. A aorta surge do ventrículo direito e a artéria pulmonar surge do ventrículo esquerdo.

Transposição dos Grandes Vasos

Raramente, as cristas troncoconais não conseguem espiralizar enquanto eles dividem a via de saída em dois canais. Esse defeito resulta em dois arcos circulatórios totalmente independentes, com o ventrículo direito desembocando na aorta e o ventrículo esquerdo na artéria pulmonar (Fig. 17.39B). Se não houver correção, o arco circulatório esquerdo irá continuar a bombear sangue altamente oxigenado pelo lado esquerdo do coração e os pulmões, enquanto o lado direito do coração bombeia o sangue venoso pela aorta aos canais circulatórios sistêmicos e de volta para o átrio direito. Esta lesão, que é a causa mais comum de cianose em recém-nascidos, é compatível com a vida somente se um defeito septal atrial ventricular e uma patente associada no canal arterial acompanhá-la.

Mesmo com estas compensações anatômicas, a qualidade do sangue que atinge o corpo é deficiente. Durante a vida fetal, o padrão do fluxo de sangue é tal que a parte posterior do corpo recebe a maior parte do sangue oxigenado, enquanto a cabeça recebe o sangue menos oxigenado, que originalmente teria ido para o corpo posterior. Como resultado, o encéfalo se desenvolve, sob condições de certa maneira desfavoráveis, e frequentemente está abaixo do peso no nascimento. Qualquer nível de comprometimento funcional no encéfalo ainda é pouco documentado.

Estenose Aórtica e Pulmonar

Se a septação da via de saída pelas cristas troncoconais for assimétrica, ou a aorta ou a artéria pulmonar for anormalmente reduzida, resultará em **estenose aórtica e pulmonar** (Fig. 17.40 e 17.41). A gravidade dos sintomas está relacionada com o grau de estenose. No caso mais extremo, a estenose é tão grave que o lúmen do vaso é essencialmente

obliterado. Esta condição é conhecida como **atresia aórtica ou pulmonar**. Uma lesão remanescente da estenose pulmonar tem sido produzida em ratos com um mutante nulo do gene para a **conexina 43**, que codifica um componente de proteína do canal de junções *gap*. O motivo pelo qual tal lesão genética afeta principalmente a saída pulmonar do coração é desconhecido.

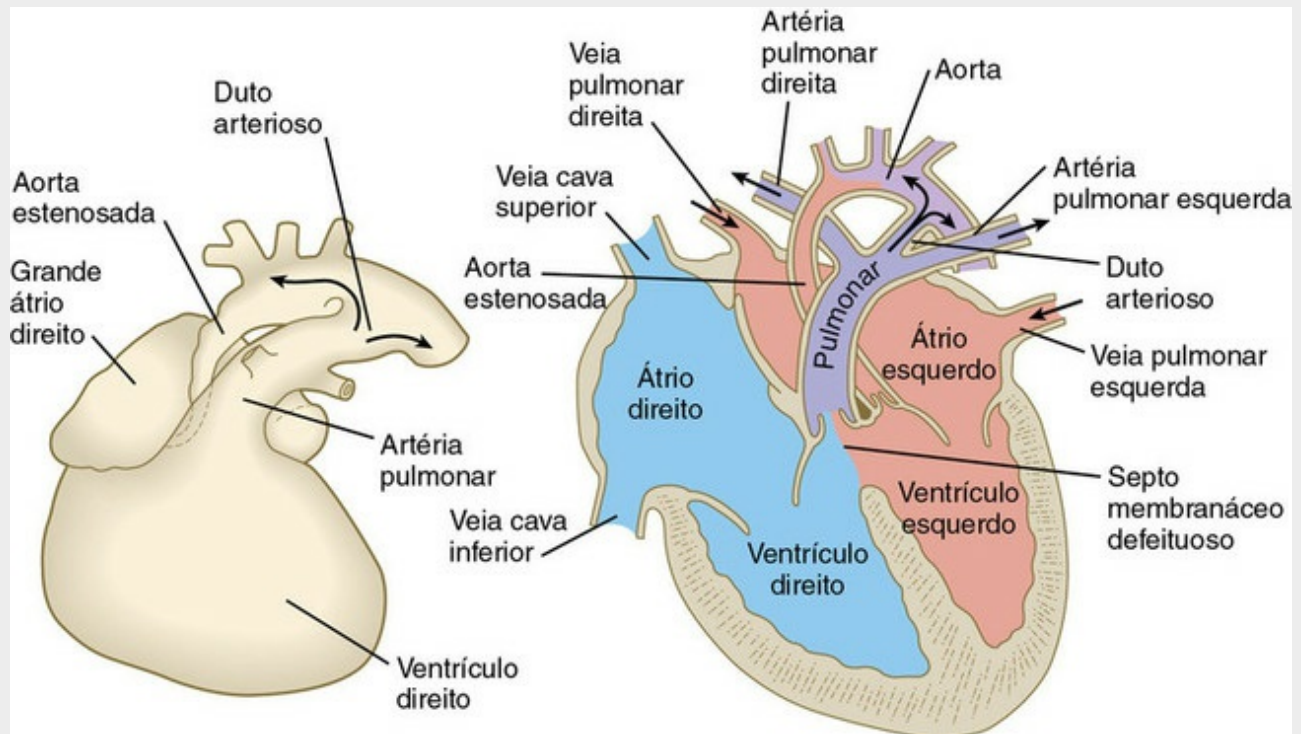


FIG. 17.40 Estenose aórtica.

Em casos graves, o duto arterioso geralmente permanece patente. À *direita*, o sangue arterial e venoso misturado na artéria pulmonar é mostrado em *roxo*. Inicialmente, o sangue do tronco pulmonar (*roxo*) atravessa o duto arterioso para a aorta, e isso muitas vezes leva à cianose.

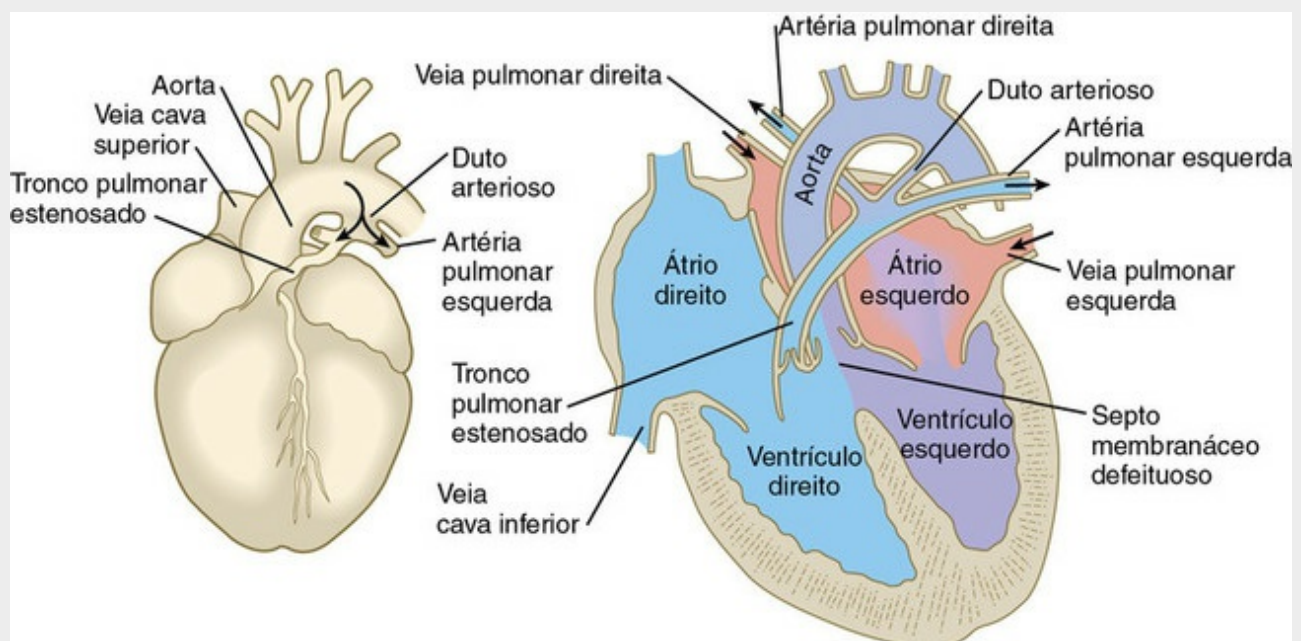


FIG. 17.41 Estenose pulmonar.

À direita, Padrões de fluxo sanguíneo. Em casos graves, O duto arterioso permanece patente, com o sangue que flui a partir da aorta para a circulação pulmonar (setas).

Uma das mais conhecidas deste tipo de lesões é **Tetralogia de Fallot**, a qual é caracterizada por (1) estenose pulmonar, (2) um defeito do septo interventricular membranoso, (3) uma grande aorta (aorta cavalgante, cuja abertura se prolonga até o ventrículo direito) e (4) hipertrofia ventricular direita. Os defeitos básicos na tetralogia de Fallot são fusão assimétrica das cristas troncoconais e desalinhamento das válvulas aórtica e pulmonar. Por causa da estenose pulmonar e a abertura mais larga do que a da aorta normal, parte do sangue pobremente oxigenado do ventrículo direito sai através da aorta alargada, causando, assim, cianose. A tetralogia de Fallot é a lesão cardíaca cianótica mais comum em crianças novas. Pacientes com tetralogia de Fallot são altamente cianóticos desde o nascimento e apresentam grave baqueteamento digital (**Fig. 17.42**). Quando essa condição não é tratada, apenas 50% dos pacientes sobrevivem após dois anos e meio de vida.



FIG. 17.42 Grave baqueteamento dos dedos. (De Zitelli JB, Davis HW: Atlas of pediatric physical diagnosis, ed 4, St. Louis, 2002, Mosby.)

A estenose pulmonar ou tetralogia de Fallot é uma das condições que caracteriza a **Síndrome de Alagille**. Esta condição é causada por uma mutação no **Jagged-1**, um ligante do receptor Notch. É também visto na **Síndrome de Holt-Oram**, em associação com as mutações de Tbx-5 e após deleções experimentais de campo secundário do

coração.

Correlação clínica 17.2 Malformação dos Vasos Sanguíneos

Devido ao seu modo de formação, em que um canal vascular é favorecido dentro de uma rede densa, os vasos sanguíneos (especialmente as veias) estão sujeitos a inúmeras variações da normalidade. A maioria das variações observadas no laboratório de dissecação é de pouco significado funcional. Experimentos com animais sugerem que os distúrbios na crista neural estão envolvidos na gênese de certas anomalias das artérias principais. Quando a crista neural cardíaca é removida dos embriões de aves, isso resulta em malformações envolvendo as artérias carótidas e arco da aorta. Malformações dos vasos maiores podem provocar sintomas graves ou podem ser significativas durante cirurgias.

Arco Aórtico Duplo

Raramente, o segmento de arco aórtico dorsal direito entre a saída da artéria subclávia direita e seu ponto de união com o arco aórtico esquerdo persiste, em vez de degenerar. Essa condição resulta em um anel vascular completo em torno da traqueia e esôfago (**Fig. 17.43A e 17.44**). Um duplo arco aórtico pode causar dispneia (dificuldade de respiração) em recém-nascidos, enquanto se alimentam. Mesmo que a condição seja assintomática no início da vida, posteriormente, o crescimento tipicamente reduz o diâmetro do anel em relação ao tamanho da traqueia e do esôfago e provoca sintomas posteriormente.

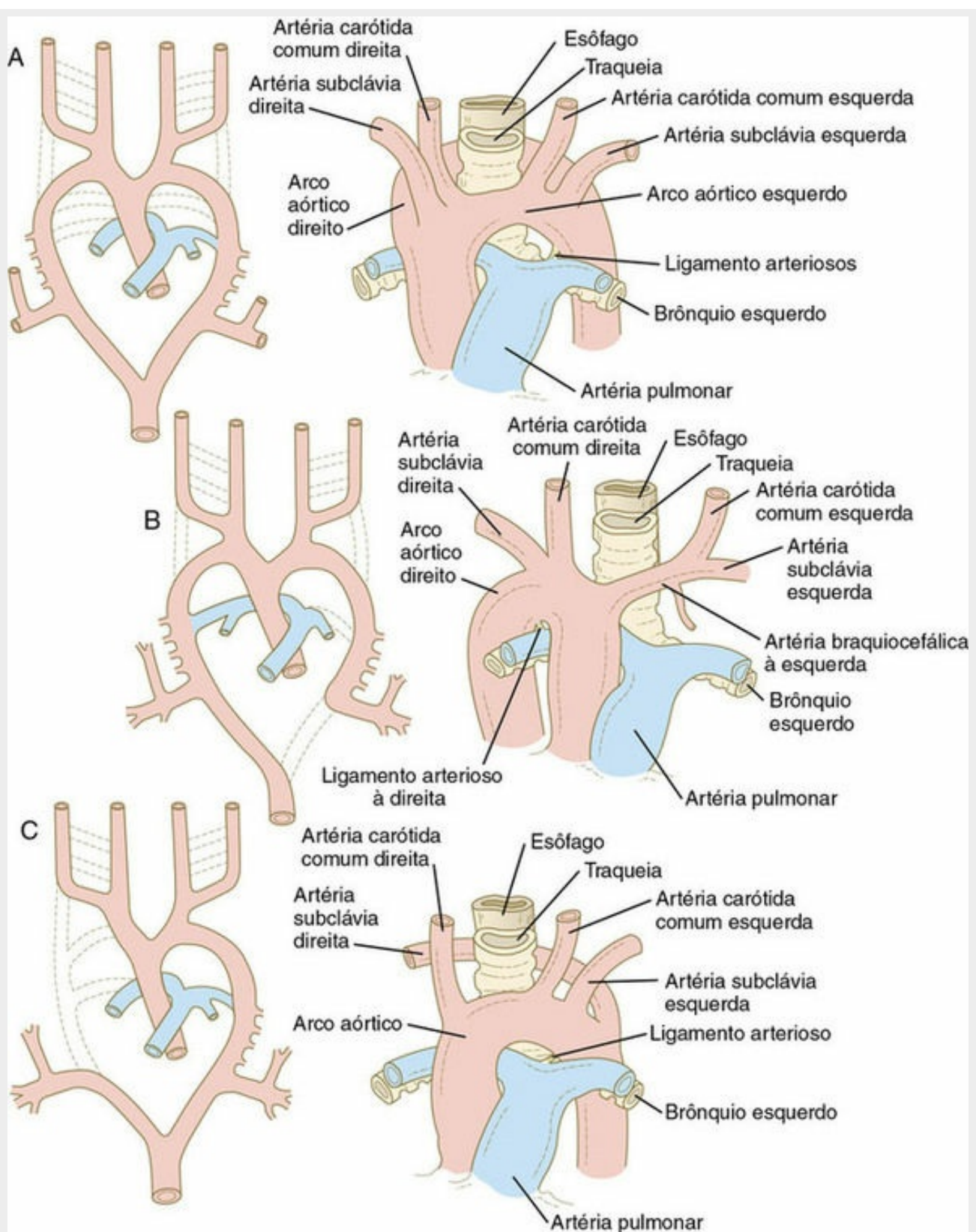


FIG. 17.43 Anomalias do arco aórtico.

Esquerda, Configuração de vasos embrionários. *Direita*, Aparência pós-parto. **A**, Arco aórtico duplo.

B, Arco aórtico direito. **C**, Artéria subclávia direita do arco da aorta.

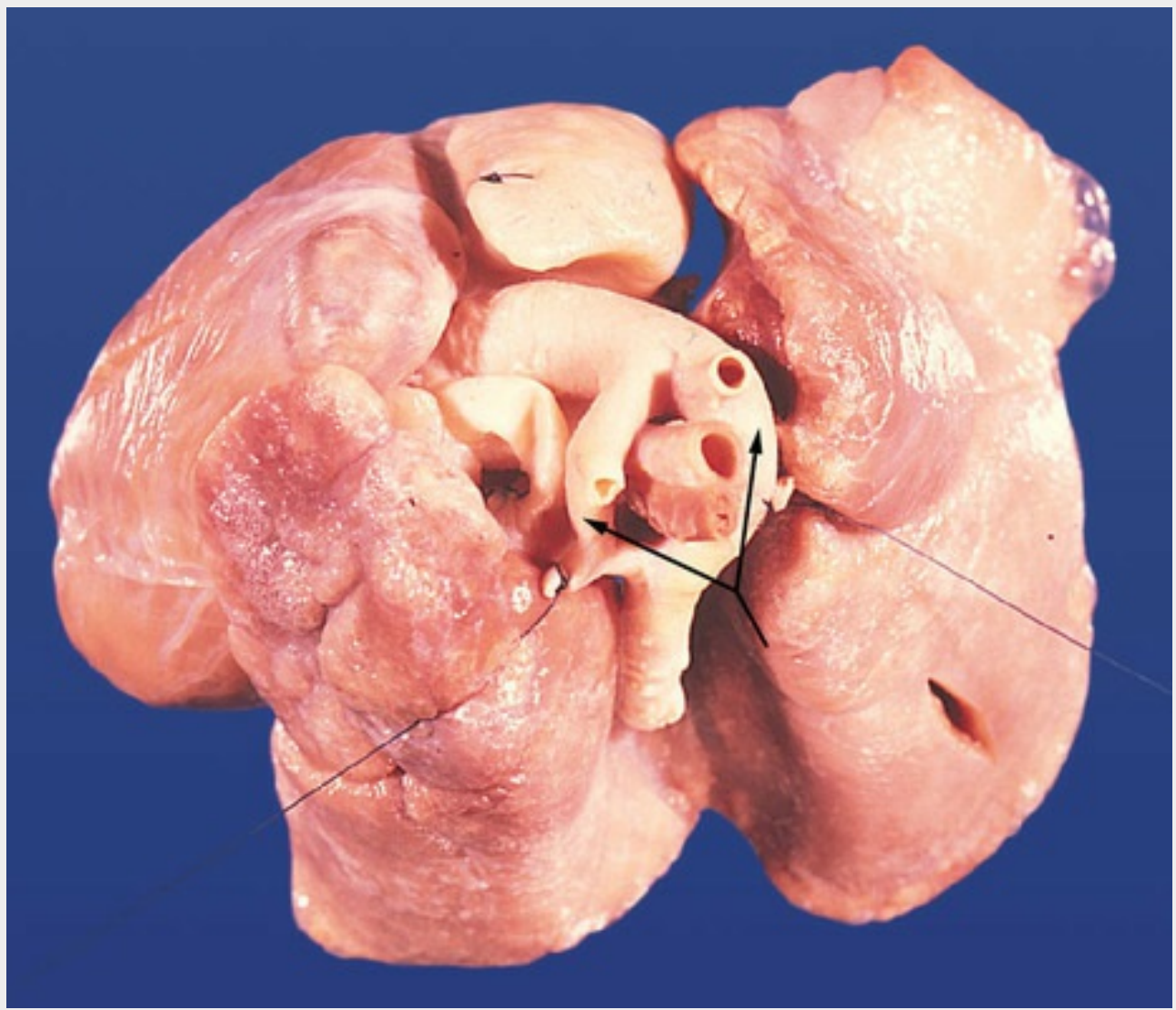


FIG. 17.44 Arco aórtico duplo (setas). (Foto 5992 de the Arey-DaPeña Pediatric Pathology Photographic Collection, Human Developmental Anatomy Center, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.)

Arco Aórtico Direito

Um arco aórtico direito decorre da persistência do arco aórtico completo embrionário direito e do desaparecimento, no arco esquerdo, do segmento caudal à saída da artéria subclávia esquerda (Fig. 17.43B). Esta condição é essencialmente uma imagem espelhada do desenvolvimento normal do arco aórtico, e que pode ocorrer como uma anomalia isolada ou como parte de *situs inversus* completo do indivíduo. Os sintomas são geralmente leves ou ausentes, a não ser que uma artéria subclávia esquerda anormal faça pressão contra o esôfago ou a traqueia.

Artéria Subclávia Direita Proveniente do Arco da Aorta

Se o quarto arco aórtico direito degenera entre a artéria carótida comum e a saída da sétima artéria torácica intersegmentar direita (Fig. 17.8B e C), e se o segmento entre a saída da artéria subclávia direita e o segmento mais distal do arco aórtico à direita (que normalmente desaparece) persistirem, a artéria subclávia direita surge a partir do arco aórtico esquerdo e passa por trás do esôfago e da traqueia para alcançar o braço direito (Fig. 17.43C.). Tal como acontece com um duplo arco aórtico, esta condição pode causar

dificuldades em respirar e engolir.

Interrupção do Arco Aórtico Esquerdo

A interrupção do arco aórtico esquerdo é uma malformação vascular incomum que resulta normalmente em um intervalo proximal à saída da artéria subclávia esquerda (Fig. 17.45). Para ser compatível com a vida, essa lesão é geralmente acompanhada por um canal arterial patente, o que permite o fluxo de sangue para a parte inferior do corpo. Esta lesão foi produzida nos camundongos que são carentes do fator de transcrição hélice alada (*forkhead do mesênquima-1* [MFH-1] e fator de crescimento transformante- β 2 [TGF- β 2]).

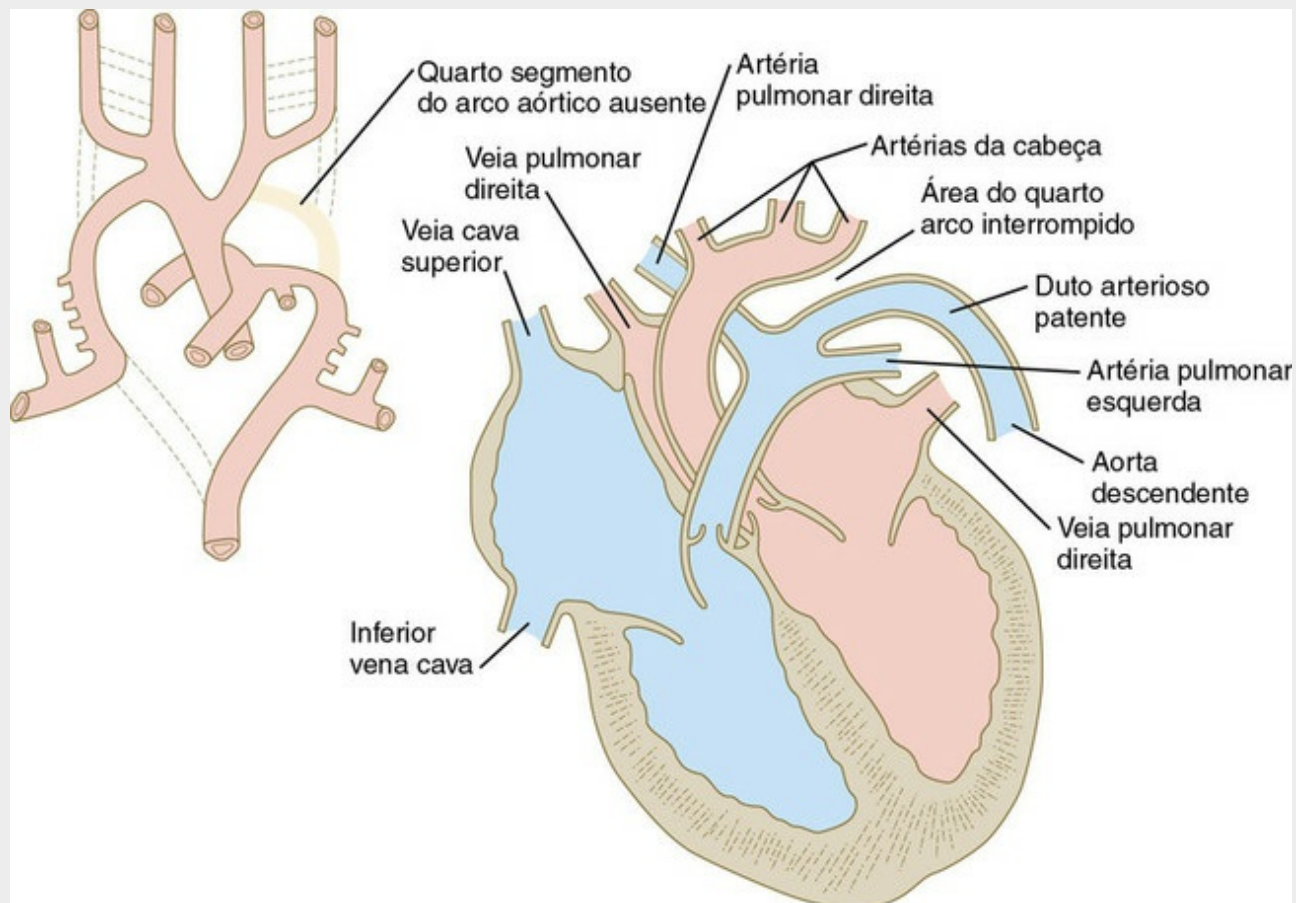


FIG. 17.45 Interrupção do arco aórtico esquerdo.

Esta lesão é associada a uma deficiência no fator de transcrição *hélice alado* MFH-1.

Duto Arterioso Patente e Fechamento Prematuro do Duto

Uma anomalia vascular comum é a falha no fechamento do duto arterioso após o nascimento (**Fig. 17.46**). Esta malformação ocorre em maior incidência do que o normal em gestações complicadas por rubéola ou hipóxia. Pelo menos a metade das crianças com esta condição não apresenta sintomas, mas ao longo de muitos anos, o forte fluxo de sangue da circulação sistêmica de alta pressão (aorta) para circulação pulmonar sobrecarrega a vascularização dos pulmões resultando em hipertensão pulmonar, e, em última instância, insuficiência cardíaca. Isso faz com que haja uma reversão da direção

do fluxo sanguíneo através do duto persistente e pode resultar em menor cianose corporal.

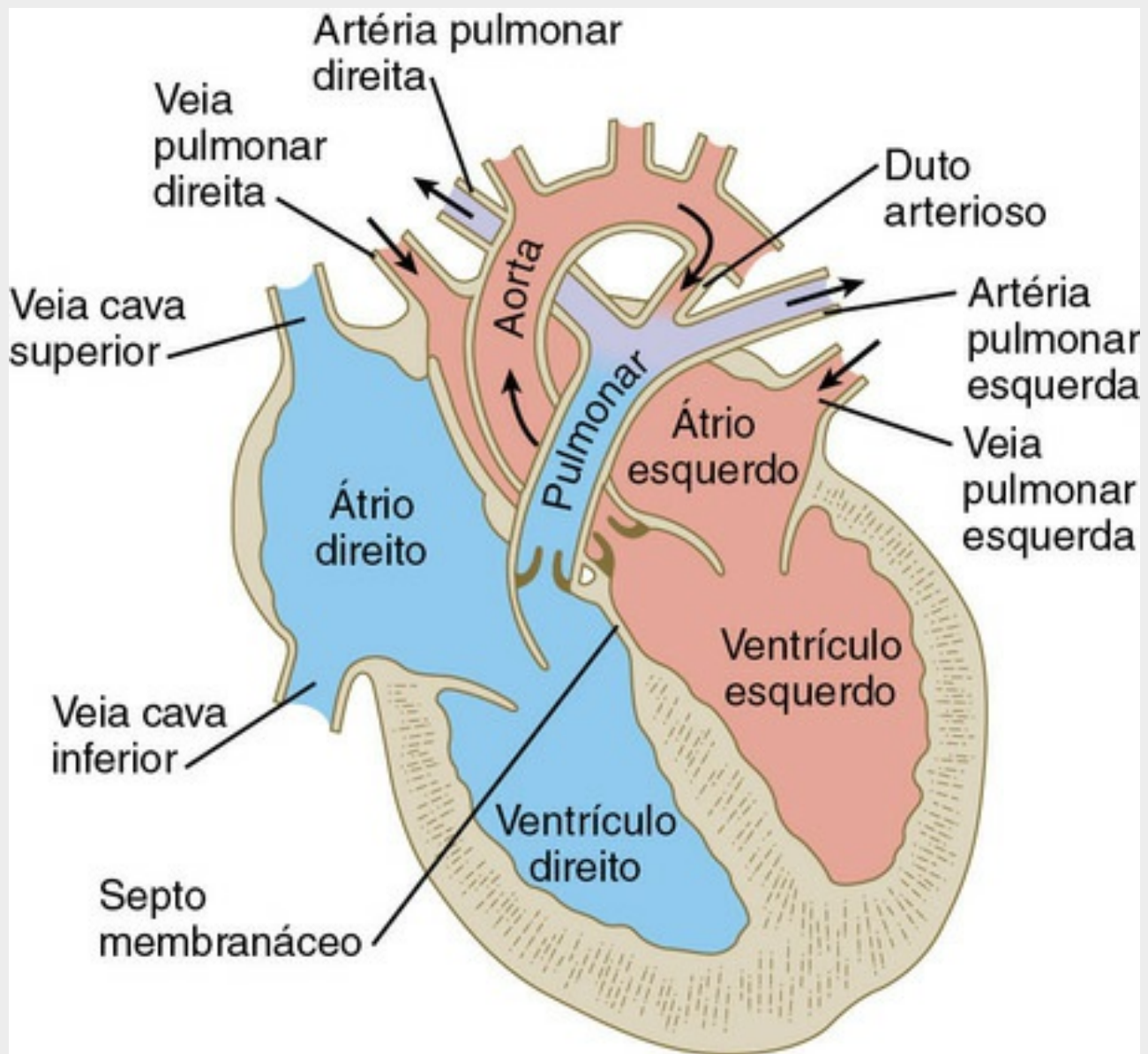


FIG. 17.46 Duto arterioso patente que mostra o fluxo de sangue a partir da aorta para a circulação pulmonar.

Mais tarde na vida, pode resultar na hipertensão pulmonar, causando a reversão do fluxo sanguíneo através do *shunt* e cianose.

Ocasionalmente, o duto arterioso se fecha durante a vida fetal. Isso causa grandes desequilíbrios no fluxo sanguíneo e certas anormalidades estruturais secundárias. A mais clinicamente significativa é a hipertrofia do ventrículo direito secundária à resistência causada pelo fechamento do duto e pelo aumento do fluxo sanguíneo para o ventrículo direito a partir do esquerdo, através de septo interventricular.

Coarctação da Aorta

Outra comum malformação não letal do sistema vascular é a coarctação da aorta, que ocorre em duas variantes principais. Uma, consiste em um estreitamento abrupto da aorta descendente, caudal à entrada do duto arterioso (Fig. 17.47B). Outra variante,

chamada **coarctação pré-dutal**, ocorre acima do duto (Fig. 17.47A). A primeira variedade (coarctação pós-dutal) é mais comum, respondendo por mais de 95% de todos os casos.

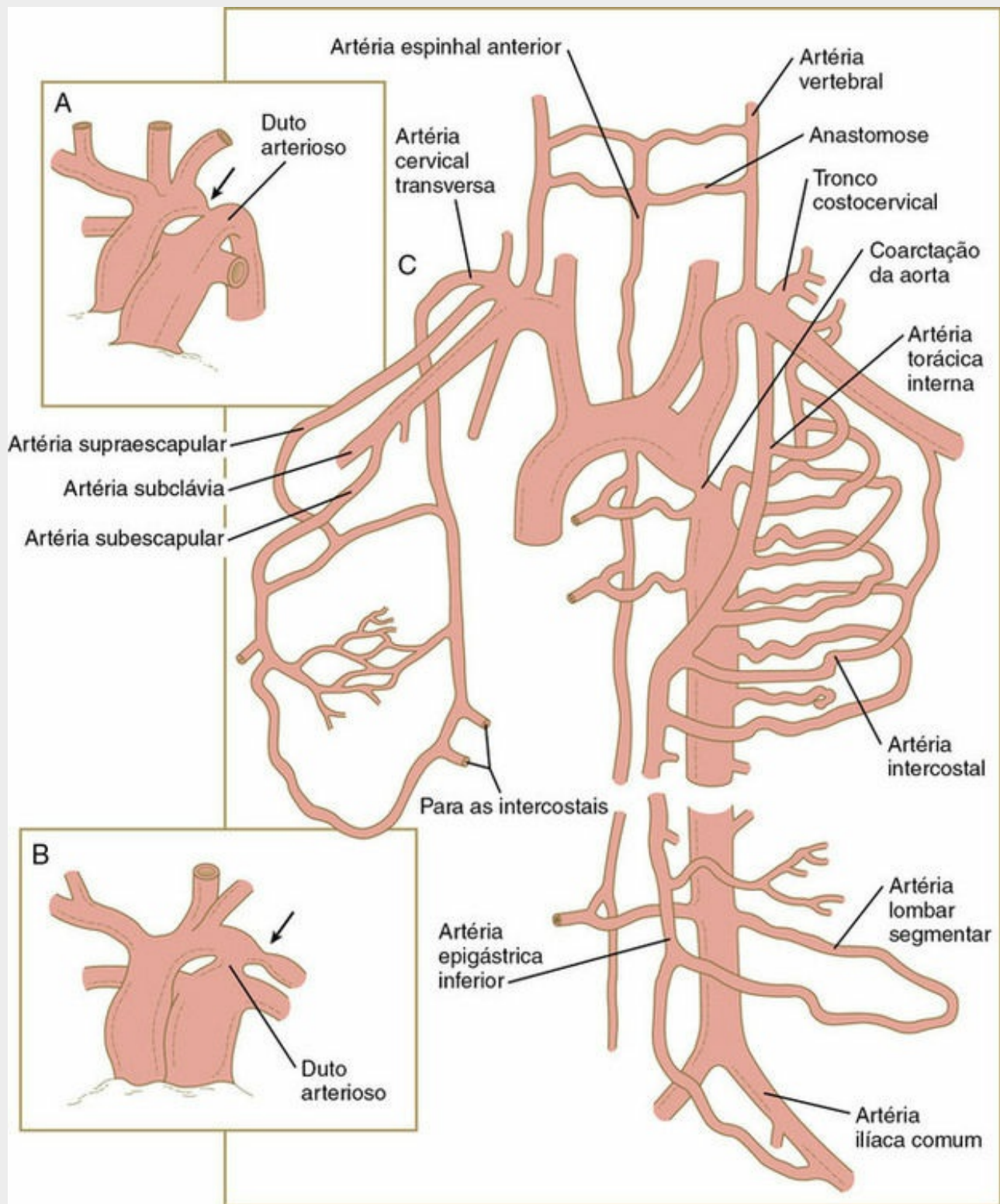


FIG. 17.47 Coarctação da aorta.

A, Coarctação pré-dutal (seta) acompanhada de duto arterioso patente. **B**, Coarctação pós-dutal (seta) acompanhada de duto arterioso patente. **C**, Circulação colateral em coarctação pós-dutal, com vasos periféricos aumentados que transportam sangue para a parte inferior do corpo.

A embriogênese da coarctação ainda é incerta. Várias causas subjacentes podem conduzir a mesma condição. Em pacientes com síndrome de Down e síndrome de

Turner, a incidência de coarctação da aorta está aumentada.

Na coarctação da aorta pré-dutal, a qual pode estar relacionada com a expressão inadequada de MFH-1, o duto arterioso patente tipicamente permanece após o nascimento. O fornecimento de sangue do tronco e membros atinge a aorta descendente através do canal. Isto pode levar à cianose diferencial, em que a cabeça, o tronco superior e os braços têm uma cor normal, mas o tronco e os membros inferiores são cianóticos por causa do fluxo do sangue venoso para a aorta através do duto arterioso patente.

A vascularização deve compensar a coarctação pós-dutal de uma forma diferente, porque o local do estreitamento, neste caso, corta efetivamente a circulação arterial da cabeça e os braços, daquela do tronco e das pernas. O corpo responde abrindo os canais de circulação colateral e conexões através de artérias normalmente pequenas que vêm da parte superior para a parte inferior do corpo (Fig. 17.47C). Esses canais são as artérias torácicas internas, as artérias associadas à escápula, e a artéria espinhal anterior. O fluxo de sangue excepcionalmente grande através dessas artérias passa por ramos segmentares (p. ex., artérias intercostais) na aorta descendente caudal à coarctação. O aumento do fluxo de sangue nas artérias intercostais provoca uma gradação distinta no terço posterior das terceiras às oitavas costelas, que pode ser facilmente vista nas imagens radiológicas. Apesar destas adaptações circulatórias compensatórias, a pressão sanguínea em pacientes com coarctação pós-dutal é muito mais elevada nos braços do que nas pernas.

Malformações das Veias Cavas

Como pode ser esperado a partir do seu modo complexo de formação (Fig. 17.13), as veias cavas superior e inferior são sujeitas a uma variedade de malformações. Variantes comuns são as duplicações de veias cavas superior e inferior ou persistência da esquerda, em vez dos segmentos direitos desses vasos, juntamente com a ausência do vaso normal. Na maioria dos casos, estas malformações são assintomáticas.

Retorno Pulmonar Anômalo

Devido à maneira como as veias pulmonares individuais são unidas e à absorção posterior da parte distal do sistema venoso pulmonar na parede atrial esquerda, ligações inadequadas das veias pulmonares para o coração podem ocorrer (Fig. 17.48). Uma condição comum é para um ou mais ramos da veia pulmonar penetrarem no átrio direito, em vez do átrio esquerdo. Em outros casos (retorno pulmonar anômalo), todas as veias pulmonares desembocam no átrio direito ou na veia cava superior. Tal processo deve ser acompanhado por um *shunt* associado (p. ex., comunicação interatrial) para levar o sangue oxigenado para a circulação sistêmica.

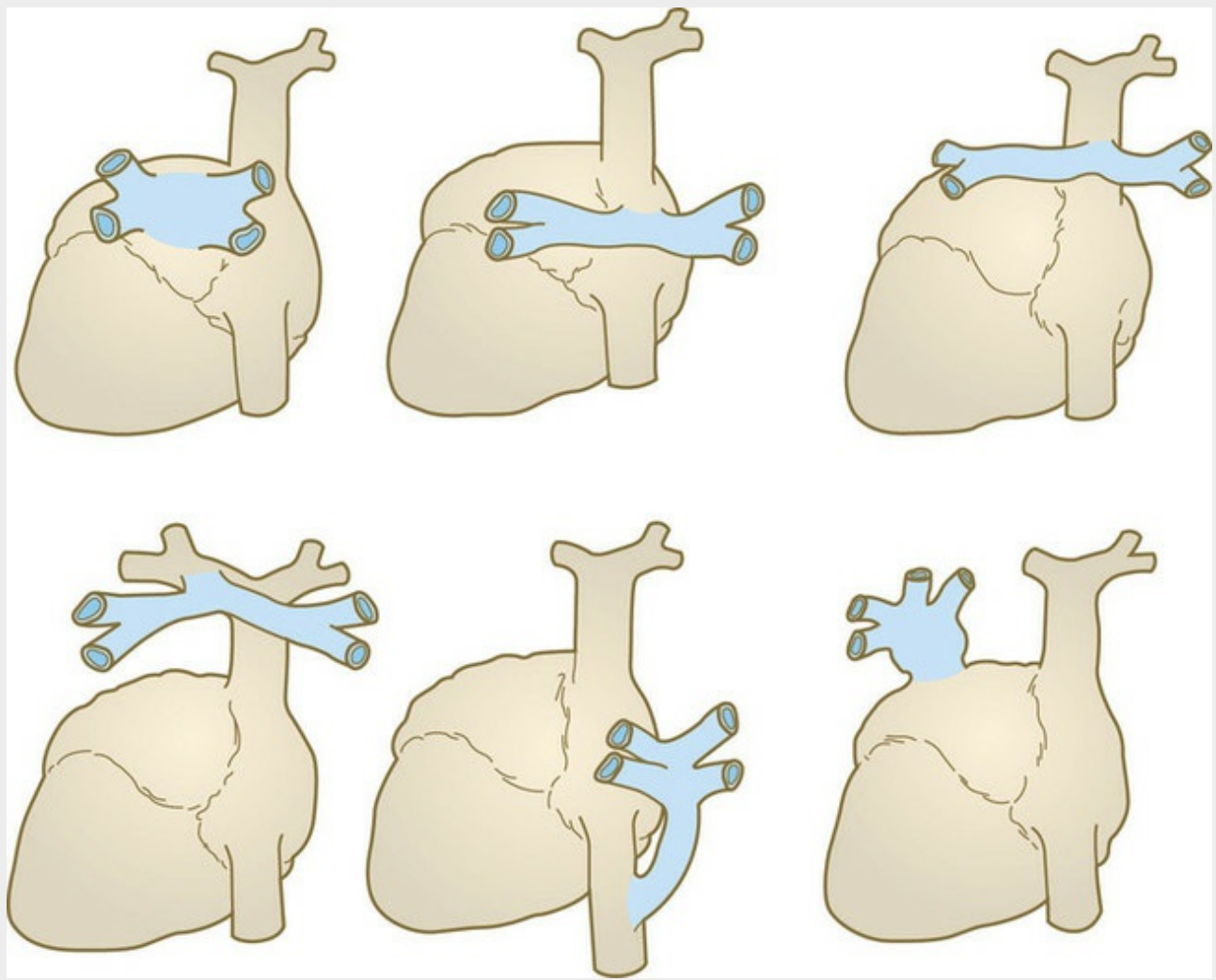


FIG. 17.48 Variantes de drenagem pulmonar anômala.

Malformações Vasculares e Hemangiomas

Anormalidades localizadas da vascularização existem em diversas formas. Uma das mais dramáticas é o **hemangioma** (Fig. 17.49), que é na verdade um tumor vascular que normalmente aparece dentro de poucas semanas após o nascimento, se expande rapidamente, e depois regride espontaneamente, geralmente antes dos 10 anos de idade. Os hemangiomas são observados em 10% a 12% de todos os recém-nascidos, com incidência de três a quatro vezes maior em meninas. O endotélio de um hemangioma é mitoticamente muito ativo. Em contraste, as **malformações vasculares** são tipicamente arroxeadas, com uma superfície elevada e irregular. Malformações dos vasos maiores consistem em emaranhados de vasos que são mitoticamente inativos, e o seu crescimento tipicamente mantém o ritmo do resto do corpo. Eles não regredem. Alguns casos familiares ocorrem devido a mutações de Tie-2, o receptor de angiopoietina. Estas mutações resultam paradoxalmente em um estímulo de brotamento mais ativo. **Malformações capilares**, muitas vezes chamadas de **manchas de vinho do porto**, constituem a anomalia vascular mais comum da pele. É tipicamente avermelhada e depois muda para roxo, estas são inofensivas, mas não desaparecem.



FIG. 17.49 Hemangioma oral em criança. (Cortesia de A. Burdi, Ann Arbor, Michi.)

Malformações do Sistema Linfático

Embora variações anatômicas menores de canais linfáticos sejam comuns, anomalias que causam sintomas são raras. Estas geralmente se manifestam como inchaço causado pela dilatação dos grandes vasos linfáticos. A principal anomalia linfática mais comum observada em fetos é **higroma cístico**, que se manifesta como grandes inchaços, às vezes até similares a colarinhos, na região do pescoço ([Fig. 8.1A](#)). Embora a base embriológica para o higroma cístico seja incerta, a produção local excessiva e o crescimento do tecido linfático, possivelmente originário, como botões pinçados, dos sacos linfáticos jugulares, são as prováveis causas.

O **linfedema** congênito é causado por vasos linfáticos mal desenvolvidos ou disfuncionais e é caracterizado pelo inchaço localizado (linfedema), juntamente com o aumento da susceptibilidade a infecções locais. Esta condição pode ser causada por aplasia ou hipoplasia de capilares linfáticos, válvulas linfáticas ausentes ou não funcionais, ou células de músculo não estriado não funcionais das paredes dos canais linfáticos.

Tabela 17.6

Linha de Tempo no Desenvolvimento Cardíaco Normal e Anormal

Tempo normal	Eventos do Desenvolvimento	Malformações que Surgem Durante o Período
18 dias	Aparecimento do primórdio cardíaco em formato de ferradura	Mutantes letais
20 dias	Fusão dos primórdios cardíacos bilateral	Cárdia bífida (experimental)
	Aparecimento da geleia cardíaca	-
	Formação do arco aórtico	-
22 dias	Coração está em <i>looping</i> na forma em S	Dextrocardia
	Coração começa a bater	-
	Mesocárdio dorsal está desaparecendo	-
	Arcos aórticos I e II estão se formando	-
24 dias	Átrios começam a se formar	-
	Ventrículos esquerdo e direito atuam como duas bombas em série	-
	Via de saída é distinguível do ventrículo direito	-
Final da quarta semana	Seio venoso torna-se incorporado ao átrio direito	Malformações da saída venosa
	Coxins endocárdicos aparecem	Canal atrioventricular persistente
	Septo I inicial aparece entre átrios direito e esquerdo	Átrio comum
	Septo muscular interventricular está se formando	Ventrículo comum
	Cristas troncoconais estão se formando	Tronco arterioso persistente
	Arco aórtico I está regredindo	-
	Arco aórtico III é formado	-
	Arco aórtico IV está se formando	Segmento do quarto arco aórtico desaparecendo
Início da quinta semana	Coxins endocárdicos estão se unindo, formando os canais atrioventriculares direito e esquerdo	Canal atrioventricular persistente
	Crescimento adicional do septo interatrial I e septo muscular interventricular	Defeitos no septo muscular ventricular
	Tronco arterioso se divide em aorta e artéria pulmonar	Transposição dos grandes vasos; atresia ou estenose pulmonar ou aórtica
	Feixe atrioventricular está se formando; possível controle neurogênico do batimento cardíaco	-
	Veias pulmonares se incorporam ao átrio esquerdo	Drenagem pulmonar anômala
	Regressão dos arcos aórticos I	-
	Arcos aórticos III e IV formados	-
	Formação do arco aórtico VI	-
	Formação do sistema de condução	-
Final da quinta semana e início da sexta semana	Fusão dos coxins endocárdicos	-
	Forame interatrial II em formação	-
	Septo interatrial I está quase em contato com o coxim endocárdico	Defeitos no septo atrial baixo
	Parte membranosa do septo interventricular começa a se formar	Defeitos no septo interventricular membranoso
	Válvulas semilunares começam a se formar	Estenose das válvulas pulmonar e aórtica
Final da sexta semana	Forame interatrial II é dilatado	Defeitos no septo atrial alto
	Septo interatrial II começa a se formar	-
	Válvulas atrioventriculares e músculos papilares estão em formação	Atresia ou estenose da válvula mitral ou tricúspide
	Septo interventricular está quase completo	Defeitos no septo interventricular membranoso
	Circulação coronária começa a se estabelecer	-
Oitava e nona semanas	Parte membranosa do septo interventricular está completa	Defeitos no septo interventricular membranoso

Caso Clínico

Um menino de oito anos de idade é levado ao médico com queixa de fadiga excessiva e

desconforto nas pernas ao andar ou correr. Ao exame físico, o médico observa uma redução no pulso dorsal do pé e alguns sinais de cianose dos dedos. As mãos do menino não mostram sinais de cianose. Com base no exame físico, o médico suspeita da presença de qual malformação? Por quê?

Resumo

- O sistema vascular surge de ilhotas de sangue na parede mesodérmica do saco vitelino. Hemangioblastos originam tanto células sanguíneas como células endoteliais vasculares. Os glóbulos vermelhos nucleados produzidos nas ilhotas de sangue são as primeiras células sanguíneas encontradas no embrião. Mais tarde, a hematopoiese desloca-se para o corpo embrionário, a partir dos corpos para-aórticos, após para o fígado e, finalmente, para a medula óssea.
- Durante a hematopoiese, hemocitoblastos dão origem a células-tronco linfoides e mieloides. Cada uma destas células-tronco se diferenciam em linhagens definitivas de células sanguíneas. A eritropoiese envolve a passagem de células precursoras de células vermelhas do sangue através de várias fases. As fases iniciais são definidas por características comportamentais, em vez de alterações morfológicas. Durante as fases posteriores da diferenciação, as células precursoras de eritrócitos perdem gradualmente a sua maquinaria RNA produtora e acumulam maiores quantidades de hemoglobina no seu citoplasma; ao mesmo tempo, o núcleo torna-se mais condensado e, eventualmente, é perdido. A hemoglobina também sofre transições de isoformas durante o desenvolvimento embrionário.
- O sangue recém-formado e os vasos sanguíneos extraembrionários associados são originados das ilhotas de sangue na parede mesodérmica do saco vitelino. Grande parte da vasculatura do corpo embrionário é derivada de fontes intraembrionárias. Precursores de células endoteliais (angioblastos) surgem da maioria dos tecidos mesodermais do corpo, exceto o notocorda e o mesoderme precordial. Vasos sanguíneos embrionários são formados por três mecanismos principais: (1) a coalescência *in situ* (vasculogênese), (2) migração de angioblastos em órgãos e (3) brotamento a partir de vasos existentes (angiogênese). A neoformação de vasos sanguíneos em alguns órgãos primordiais é estimulada pelo VEGF ou outros fatores angiogênicos.
- Os três primeiros pares de arcos aórticos formam artérias que suprem a cabeça. O quarto par de arcos se desenvolve de forma assimétrica, com o arco esquerdo formando parte do arco aórtico de adultos. O quinto par de arcos nunca se forma. Um sexto par de arcos surge como um plexo capilar que se conecta com o quarto arco. A parte distal do sexto arco esquerdo forma o duto arterioso, um desvio que permite o sangue contornar os pulmões imaturos e entrar na aorta diretamente. Muitas das artérias maiores de adultos surgem a partir de três conjuntos de ramos da aorta: dorsal intersegmentar, segmentar lateral e a segmentar ventral. As artérias coronárias surgem de plexos capilares associados ao epicárdio. Estes plexos são secundariamente ligados com a aorta.
- O sistema venoso surge de redes capilares muito complexas que, inicialmente, se desenvolvem em componentes do sistema de veia cardinal. Veias cardinais anteriores e posteriores drenam a cabeça e o tronco. Elas, então, desembocam nas veias cardinais comuns pareadas e, finalmente, para o seio venoso do coração. Veias subcardinais

pareadas são associadas aos mesonefros em desenvolvimento. Veias extraembrionárias umbilicais e vitelinas pareadas passam pelo fígado em desenvolvimento diretamente no seio venoso. As veias pulmonares surgem como estruturas separadas e desembocam no interior do átrio esquerdo. O sistema linfático aparece pela primeira vez como seis sacos linfáticos primários. Estes se tornam conectados por canais linfáticos. Linfáticos da maior parte do corpo recolhem no duto torácico, que desemboca no sistema venoso, na base da veia jugular esquerda.

O coração surge do mesoderme esplâncnico em um formato de ferradura inicial composta por campos cardíacos primários e secundários. Originalmente, tubos endocárdicos bilaterais se fundem na linha média. O tubo cardíaco fundido sofre, em seguida, uma dobra em forma de S, e, em breve, regiões específicas do coração podem ser identificadas. Começando com a via de entrada, estas regiões são o seio venoso, os átrios, ventrículos, a via de saída (bulbo arterioso). A via de saída mais tarde se divide em cone arterial e tronco arterioso.

Coxins endocárdicos atriais são espessamentos entre os átrios e ventrículos. O miocárdio subjacente induz células do revestimento endotelial do coxim endocárdico a deixar a camada do endocárdio e se transformam em células mesenquimais, que invadem a geleia cardíaca. Estes eventos servem como base para a formação das válvulas atrioventriculares.

A divisão interna do coração começa com a separação dos átrios dos ventrículos e a formação das válvulas mitral e tricúspide. Os átrios direito e esquerdo se separam pelo crescimento do *septum primum* e *septum secundum*, mas ao longo da vida embrionária um *shunt* continua do átrio direito para o átrio esquerdo através do *foramen secundum* e forame oval. O seio venoso e as veias cavas desembocam no átrio direito e as veias pulmonares drenam para o átrio esquerdo. Os ventrículos são divididos por meio do septo interventricular. As cristas troncoconais seccionam a via de saída comum em troncos pulmonar e aórtico. Válvulas semilunares impedem o refluxo do sangue nestes vasos para o coração.

Além da inervação sensitiva, o coração recebe inervação simpática e parassimpática. O sistema de condução distribui o estímulo contrátil ao longo do coração. O sistema de condução é obtido a partir de células modificadas do músculo cardíaco. O coração começa a bater no início na quarta semana de gestação. A maturação fisiológica do batimento cardíaco segue a maturação do sistema rítmico e inervação do coração.

A circulação fetal leva sangue oxigenado da placenta, através da veia umbilical para o átrio direito, onde grande parte é desviado para o átrio esquerdo. Outra parte do sangue que entra no átrio direito passa para o ventrículo direito. O sangue que sai do ventrículo direito entra no tronco pulmonar, que fornece um pouco de sangue para os pulmões e a maior parte para a aorta através do duto arterioso. Sangue no átrio esquerdo deságua no ventrículo esquerdo e na aorta, onde abastece o organismo. O sangue mal oxigenado entra nas artérias umbilicais e é levado para a placenta para a renovação.

Malformações comuns do coração consistem em defeitos do septo atrial, o que na vida pós-natal permite que o sangue passe do átrio esquerdo para o átrio direito. Defeitos

do septo ventricular, o que também resultará em um *shunt* da esquerda para a direita de sangue, são mais graves. Defeitos que bloqueiam um canal para o fluxo de sangue (p. ex., atresia tricúspide) devem ser acompanhados de defeitos de derivação secundária para serem compatíveis com a vida. Um canal atrioventricular persistente pode ser atribuído a um defeito na formação ou no desenvolvimento dos Coxins endocárdicos atrioventriculares. A maioria das malformações da via de saída do coração parece estar relacionada com a inadequada divisão pelas cristas troncoconais. A base para isso é frequentemente observada em anormalidades da crista neural.

Malformações das artérias principais, muitas vezes resultam do aparecimento ou desaparecimento inadequados de componentes específicos do sistema de arco aórtico. Algumas malformações, como o duplo arco aórtico ou arco aórtico à direita, podem interferir com a deglutição ou respiração por causa da pressão. O duto arterioso persistente é causado pela falha do duto arterioso em fechar corretamente após o nascimento. A coarctação da aorta deve ser compensada ou pelo duto arterioso persistente ou pela abertura de canais vasculares colaterais que permite que o sangue contorne o local da coarctação.

Devido ao seu modo complexo de origem, veias são comumente sujeitas a variações consideráveis, mas essas malformações são frequentemente assintomáticas. O retorno pulmonar anômalo, que traz o sangue oxigenado para o átrio direito, deve ser acompanhado por um *shunt* da direita para a esquerda para serem compatíveis com a vida. Malformações do sistema linfático podem provocar inchaços locais, tais como higroma cístico, o que resulta em inchaço no pescoço similar a um colarinho.

Questões de Revisão

1. Eritrócitos nucleados encontrados na circulação do embrião são produzidos em:
A Saco vitelino
B Agrupamento para-aórtico
C Fígado
D Medula óssea
E Nenhuma das alternativas anteriores
2. Em um feto de 7 meses, a drenagem de sangue do músculo temporal esquerdo entra no coração através da(o):
A Veia cardinal anterior esquerda
B Seio coronário
C Veia cardinal comum esquerda
D Veia cava superior
E Nenhuma das alternativas anteriores
3. *Adherons* são partículas indutivas liberadas por qual estrutura na área do coxim endocárdico?
A Endocárdio
B Geleia cardíaca
C Miocárdio
D Epicárdio
E Nenhuma das alternativas anteriores
4. Crista neural contribui para qual das seguintes estruturas?
A Tronco arterioso
B Aorta ascendente
C Tronco pulmonar
D Todas as alternativas anteriores
E Nenhuma das alternativas anteriores
5. Por qual destas malformações cardiovasculares um duto arterioso patente é necessário para a sobrevivência do indivíduo?
A Defeito septal atrial

B Defeito septal ventricular

C Duplo arco aórtico

D Artéria subclávia direita do arco da aorta

E Nenhuma das alternativas anteriores

6. Cinco dias após o nascimento, o bebê torna-se cianótico durante um período de choro prolongado. A cianose é provavelmente causada pelo sangue venoso que entra na circulação sistêmica através de:

A Septo interatrial

B Duto arterioso

C Duto venoso

D Veia umbilical

E Septo interventricular

7. A artéria carótida interna surge a partir do arco aórtico número:

A 1

B 2

C 3

D 4

E 5

8. Um menino de 12 anos de idade diz a seu médico que, ao longo dos últimos meses, tem notado alguma dificuldade em engolir quando come carne. O médico realiza um exame físico e solicita uma série de raios-X gastrointestinais superiores. Depois de examinar as radiografias, o médico solicita um retorno do menino para alguns estudos vasculares. Qual é o raciocínio por trás dessa decisão?

9. Um indivíduo com atresia da válvula mitral poderia não sobreviver após o nascimento, sem outros defeitos do sistema cardiovascular que pudessem compensar o defeito primário, no caso de um bloqueio completo entre o átrio esquerdo e ventrículo. Construa, pelo menos, um conjunto de defeitos associados que podem fisiologicamente compensar a perturbação causada pela atresia mitral.

10. Qual é a base embriológica para a duplicação da veia cava caudal para os rins?

Referências

- Anderson, R. H., Brown, N. A., Moorman, F. M. Development and structures of the venous pole of the heart. *Dev Dyn.* 2006; 235:2–9.
- Arthur, H. M., Bamforth, S. D. TGF β signaling and congenital heart disease: insights from mouse studies. *Birth Def Res A Clin Mol Teratol.* 2011; 91:423–4334.
- Bernanke, D. H., Velkey, J. M. Development of the coronary blood supply: changing concepts and current ideas. *Anat Rec.* 2002; 269:198–208.
- Black, B. L. Transcriptional pathways in second heart field development. *Semin Cell Dev Biol.* 2007; 18:67–76.
- Bressan, M., et al. Notochord-derived BMP antagonists inhibit endothelial cell generation and network formation. *Dev Biol.* 2009; 326:101–111.
- Brickner, M. E., Hillis, L. D., Lange, R. A. Congenital heart disease in adults, parts I and II. *N Engl J Med.* 2000; 342:256–263. [334-342].
- Butler, M. G., Isogai, S., Weinstein, B. M. Lymphatic development. *Birth Def Res C Embryo Today.* 2009; 87:222–231.
- Cao, N., Yao, Z.-X. The hemangioblast: from concept to authentication. *Anat Rec.* 2011; 294:580–588.
- Chappell, J. C., Bautch, V. L. Vascular development: genetic mechanisms and links to vascular disease. *Curr Top Dev Biol.* 2010; 90:43–72.
- Christoffels, V. M., Burch, J. B.E., Moorman, A. F.M. Architectural plan for the heart: early patterning and delineation of the chambers and the nodes. *Trends Cardiovasc Med.* 2004; 14:301–307.
- Clark, K. L., Yutzey, K. E., Benson, D. W. Transcription factors and congenital heart defects. *Annu Rev Physiol.* 2006; 68:97–121.
- Congdon, E. D. Transformation of the aortic-arch system during the development of the human embryo. *Carnegie Contr Embryol.* 1922; 14:47–110.
- De Val, S. Key transcriptional regulators of early vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31:1469–1475.
- Dunwoodie, S. L. Combinatorial signaling in the heart orchestrates cardiac induction, lineage specification and chamber formation. *Semin Cell Dev Biol.* 2007; 18:54–66.
- Dyer, L. A., Kirby, M. L. The role of secondary heart fields in cardiac development. *Dev Biol.* 2009; 336:137–144.
- Dzierzak, E., Robin, C. Placenta as a source of hematopoietic stem cells. *Trends Mol Med.* 2010; 16:361–367.
- Firulli, A. B., Thattaliyath, B. D. Transcription factors in cardiogenesis: the combinations that unlock the mysteries of the heart. *Int Rev Cytol.* 2002; 214:1–62.
- Garg, V. Insights into the genetic basis of congenital heart disease. *Cell Mol Life Sci.* 2006; 63:1141–1148.

- Gittenberger-De Groot, A. C., et al. Basics of cardiac development for the understanding of congenital heart malformations. *Pediatr Res*. 2005; 57:169–176.
- Gruber, P. J., Epstein, J. A. Development gone awry: congenital heart disease. *Circ Res*. 2004; 94:273–283.
- Geudens, I., Gerhardt, H. Coordinating cell behaviour during blood vessel formation. *Development*. 2011; 138:4569–4583.
- Harris, I. S., Black, B. L. Development of the endocardium. *Pediatr Cardiol*. 2010; 31:391–399.
- Harvey R.P., Rosenthal N., eds. Heart development. San Diego: Academic Press, 1999.
- Heuser, C. H. The branchial vessels and their derivatives in the pig. *Carnegie Contr Embryol*. 1923; 15:121–139.
- Hutson, M. R., Kirby, M. L. Model systems for the study of heart development and disease: cardiac neural crest and conotruncal malformations. *Semin Cell Dev Biol*. 2007; 18:101–110.
- Iruela-Arispe, M. L., Davis, G. E. Cellular and molecular mechanisms of vascular lumen formation. *Dev Cell*. 2009; 16:222–231.
- Ishii, Y., et al. Endothelial cell lineages of the heart. *Cell Tissue Res*. 2009; 335:67–73.
- Kameda, Y. *Hoxa3* and signaling molecules involved in aortic arch patterning and remodeling. *Cell Tissue Res*. 2009; 336:165–178.
- Kanjuh, V. I., Edwards, J. E. A review of congenital anomalies of the heart and great vessels according to functional categories. *Pediatr Clin North Am*. 1964; 11:55–105.
- Kume, T. Specification of arterial, venous, and lymphatic endothelial cells during embryonic development. *Histol Histopathol*. 2010; 25:637–646.
- Lincoln, J., Lange, A. W., Yutzey, K. E. Hearts and bones: shared regulatory mechanisms in heart valve, cartilage, tendon and bone development. *Dev Biol*. 2006; 294:292–302.
- Lincoln, J., Yutzey, K. E. Molecular and developmental mechanisms of congenital heart valve disease. *Birth Def Res A Clin Mol Teratol*. 2011; 91:526–534.
- Liu, N., Olson, E. N. MicroRNA regulatory networks in cardiovascular development. *Dev Cell*. 2010; 18:510–525.
- Ma, L., et al. BMP2 is essential for cardiac cushion epithelial-mesenchymal transition and myocardial patterning. *Development*. 2005; 132:5601–5611.
- MacGrogan, D., Luna-Zurita, L., de la Pompa, J. L. Notch signaling in cardiac valve development and disease. *Birth Def Res A Clin Mol Teratol*. 2011; 91:449–459.
- McGrath, K., Palis, J. Ontogeny of erythropoiesis in the mammalian embryo. *Curr Top Dev Biol*. 2008; 82:1–22.
- Medvinsky, A., Rubtsov, S., Taoudi, S. Embryonic origin of the adult hematopoietic system: advances and questions. *Development*. 2011; 138:1017–1031.
- Melani, M., Weinstein, B. M. Common factors regulating patterning of the nervous and vascular systems. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2010; 26:639–665.

- Mikawa, T., Hurtado, R. Development of the cardiac conduction system. *Semin Cell Dev Biol.* 2007; 18:90–100.
- Mikkola, H. K.A., Orkin, S. H. The journey of developing hematopoietic stem cells. *Development.* 2006; 133:3733–3744.
- Miquerol, L., Beyer, S., Kelly, R. G. Establishment of the mouse ventricular conduction system. *Cardiovasc Res.* 2011; 91:232–242.
- Mukouyama, Y.-S., et al. Sensory nerves determine the pattern of arterial differentiation and blood vessel branching in the skin. *Cell.* 2002; 109:693–705.
- Nakajima, Y. Second lineage of heart forming region provides new understanding of conotruncal heart defects. *Congenit Anom (Kyoto).* 2010; 50:8–14.
- Okamoto, N., et al. Formal genesis of the outflow tracts of the heart revisited: previous works in the light of recent observations. *Congenit Anom (Kyoto).* 2010; 50:141–158.
- Oliver, G., Srinivasan, R. S. Endothelial cell plasticity: how to become and remain a lymphatic endothelial cell. *Development.* 2010; 137:363–372.
- Olson, E. N. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. *Science.* 2006; 313:1922–1927.
- Padget, D. H. The development of the cranial arteries in the human embryo. *Carnegie Contr Embryol.* 1948; 212:207–261.
- Parisot, P., et al. *Tbx1*, subpulmonary myocardium and conotruncal congenital heart defects. *Birth Def Res A Clin Mol Teratol.* 2011; 91:477–484.
- Petrenko, V. M., Gashev, A. A. Observations on the prenatal development of human lymphatic vessels with focus on basic structural elements of lymph flow. *Lymphat Res Biol.* 2008; 6:89–95.
- Poelmann, R. E., Gittenberger-de Groot, A. C. Apoptosis as an instrument in cardiovascular development. *Birth Def Res A Clin Mol Teratol.* 2005; 75:305–313.
- Pouget, C., et al. Somite-derived cells replace ventral aortic hemangioblasts and provide aortic smooth muscle cells of the trunk. *Development.* 2006; 133:1013–1022.
- Ransom, J., Srivastava, D. The genetics of cardiac birth defects. *Semin Cell Dev Biol.* 2007; 18:132–139.
- Rentschler, S., Jain, R., Epstein, J. A. Tissue-tissue interactions during morphogenesis of the outflow tract. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31:408–413.
- Restivo, A., et al. Cardiac outflow tract: a review of some embryologic aspects of the conotruncal region of the heart. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2006; 288:936–943.
- Rossant, J., Howard, L. Signaling pathways in vascular development. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2002; 18:541–573.
- Rudolph, A. M. Congenital cardiovascular malformations and the fetal circulation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010; 95:F132–F136.
- Sabin, F. R. The origin and development of the lymphatic system. *Johns Hopkins Hosp Rep.* 1916; 17:347–440.
- Schulte-Merker, S., Sabine, A., Petrova, T. V. Lymphatic vascular morphogenesis in development, physiology, and disease. *J Cell Biol.* 2011; 193:607–618.

- Tavian, M., Péault, B. Embryonic development of the human hematopoietic system. *Int J Dev Biol.* 2005; 49:243–250.
- Tille, J.-C., Pepper, M. S. Heredity vascular anomalies: new insights into their pathogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:1578–1590.
- Tomanek, R. J. Formation of the coronary vasculature during development. *Angiogenesis.* 2005; 8:273–284.
- Tzahor, E., Evans, S. M. Pharyngeal mesoderm development during embryogenesis: implications for both heart and head myogenesis. *Cardiovasc Res.* 2011; 91:196–202.
- van Weerd, J. H., et al. Epigenetic factors and cardiac development. *Cardiovasc Res.* 2011; 91:203–211.
- van Wijk, B., van den Hoff, M. Epicardium and myocardium originate from a common cardiogenic progenitor pool. *Trends Cardiovasc Med.* 2010; 20:1–7.
- Vincentz, J. W., Barnes, R. M., Firulli, A. B. Hand factors as regulators of cardiac morphogenesis and implications for congenital heart defects. *Birth Def Res A Clin Mol Teratol.* 2011; 91:485–494.
- Wang, J., Greene, S. B., Martin, J. F. BMP signaling in congenital heart disease: new developments and future directions. *Birth Def Res A Clin Mol Teratol.* 2011; 91:441–448.
- Weichert, J., Hartge, D. R., Axt-Flidner, R. The fetal ductus arteriosus and its abnormalities: a review. *Congenit Heart Dis.* 2010; 5:398–408.
- Weinstein, B. M. Vessels and nerves: marching to the same tune. *Cell.* 2005; 120:299–302.
- Wilting, J., et al. Dual origin of avian lymphatics. *Dev Biol.* 2006; 292:165–173.
- Yamashita, J. S. Differentiation of arterial, venous, and lymphatic endothelial cells from vascular precursors. *Trends Cardiovasc Med.* 2007; 17:59–63.

O Período Fetal e o Nascimento

Após a oitava semana de gravidez, o período de organogênese (período embrionário) está praticamente concluído, e o período fetal começa. Até o final do período embrionário, quase todos os órgãos se encontram presentes em uma forma macroscopicamente reconhecível. Os contornos externos do embrião mostram uma grande cabeça em relação ao resto do corpo e um maior desenvolvimento cefálico do que na porção caudal do corpo ([Fig. 18.1](#) e [18.2](#)).



10 semanas



11 semanas



14 semanas



17 semanas

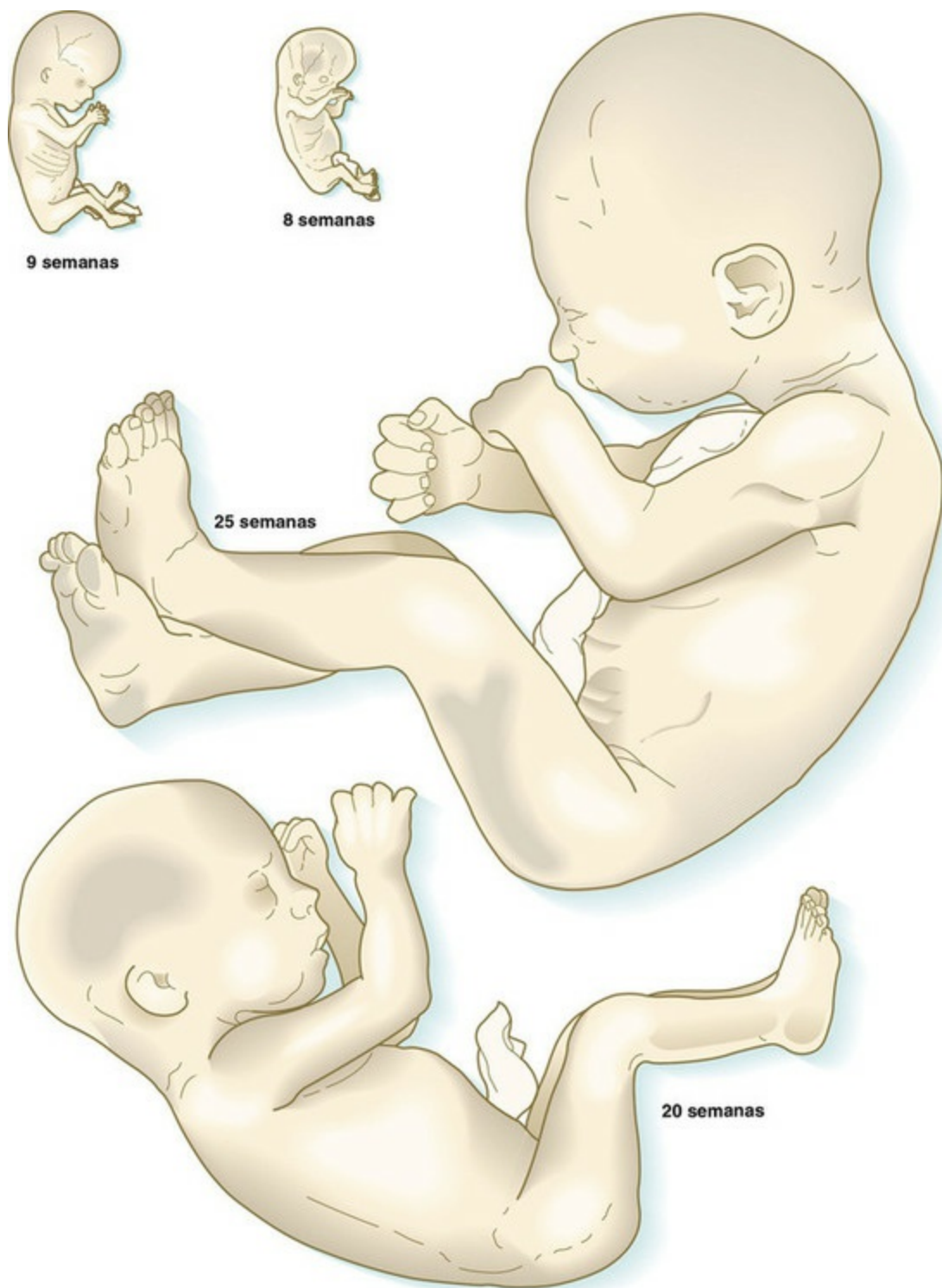


FIG. 18.1 Desenhos de fetos com idade de 8 a 25 semanas após a fertilização. Os fetos de 8 a 17 semanas estão desenhados em tamanho real. Os fetos entre 20 e 25 semanas estão desenhados com dois terços do tamanho real.



FIG. 18.2 Um feto humano com 37 mm de comprimento cabeça-nádega, com aproximadamente 9 semanas. (Cortesia de A. Burdi, Ann Arbor, Mich).

O período fetal tem sido frequentemente considerado como um tempo de crescimento e maturação fisiológica dos sistemas dos órgãos, e não tem recebido muita atenção nos cursos de embriologia tradicionais. Avanços em imagem e outras técnicas de diagnóstico, no entanto, têm proporcionado acesso considerável ao feto. A determinação do padrão de crescimento e estado do bem-estar do feto agora é possível com notável precisão. Técnicas cirúrgicas aperfeiçoadas e a compreensão de que as feridas cirúrgicas no feto curam sem cicatriz criaram um novo campo de cirurgia fetal.

Este capítulo enfatiza o desenvolvimento funcional do feto e as adaptações que garantem uma transição tranquila para a vida independente após o feto ter deixado o útero e o cordão umbilical ter sido cortado. As técnicas que são utilizadas para monitorar o estado funcional do feto são também descritas na [Correlação Clínica 18.1](#), no final do capítulo.

Crescimento e Formação do Feto

Apesar da intensa atividade de desenvolvimento que ocorre durante o período embrionário (3 a 8 semanas), o crescimento absoluto do embrião em comprimento e massa não é grande ([Fig. 18.3](#)). O período fetal (9 semanas até o nascimento), entretanto, é caracterizado por um rápido crescimento. A alteração nas proporções das várias regiões do corpo durante os períodos de crescimento pré e pós-natal é tão surpreendente como o crescimento absoluto do embrião. A dominância inicial da cabeça é reduzida à medida que o desenvolvimento do tronco torna-se um importante fator de crescimento inicial do feto. Mesmo mais tarde, um crescimento relativamente maior dos membros altera as proporções das várias partes do corpo. Durante o início do período fetal, todo o corpo se apresenta desprovido de pelos e bastante magro, devido à ausência de gordura subcutânea ([Fig. 18.4](#)). Por volta da metade da gravidez, os contornos da cabeça e da face aproximam-se aos do recém-nascido, e o abdome começa a aumentar. Começando em torno da 27ª semana, a deposição de gordura subcutânea vai tornando o corpo mais arredondado. (Alguns dos principais marcos do desenvolvimento durante o período fetal são resumidos na tabela na página XII e XIII).

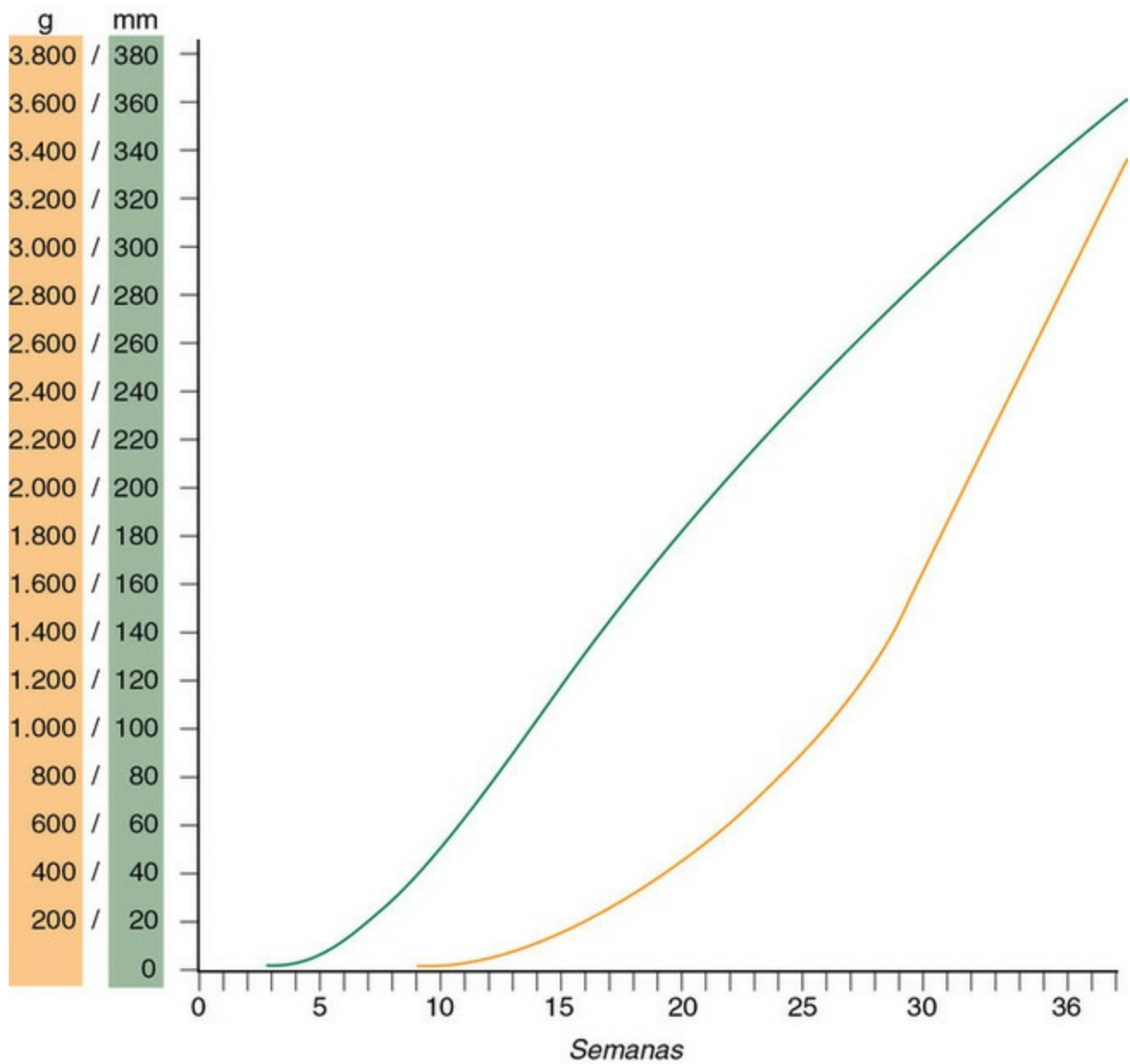


FIG. 18.3 Crescimento em comprimento cabeça-nádega (verde) e peso (laranja) do feto humano.
(Dados de Patten BM: Human embryology, New York, 1968, McGraw-Hill.)



FIG. 18.4 Um feto humano com 3 $\frac{3}{4}$ meses (130 mm de comprimento cabeça-nádega). (EH 902 de Patten Embryological Collection at the University of Michigan. Cortesia de A. Burdi, Ann Arbor, Mich.)

Fisiologia Fetal

Circulação

A circulação do embrião humano pode começar a ser estudada por volta da quinta semana, por meio do ultrassom. Nesta época, as batidas do coração estão em uma frequência de aproximadamente 100 batimentos/minuto. Isto provavelmente representa um ritmo atrial intrínseco. A taxa de pulsação aumenta para cerca de 160 batimentos/minuto na oitava semana e, então, diminui para 150 batimentos/minuto na 15ª semana, com um posterior declínio perto do termo. A taxa de pulsação no útero é notavelmente constante, e os embriões que exibem **bradicardia** (taxa de pulsação lenta) muitas vezes morrem sem chegar a termo. Pouco antes do nascimento, a frequência cardíaca varia, dentro de certos limites, quando as condições do útero sofrem alterações ou se o embrião ficar estressado. Esta variação está relacionada com o estabelecimento funcional da inervação autonômica do coração ([Fig. 18.5](#)).

Coração embrionário e fetal humano

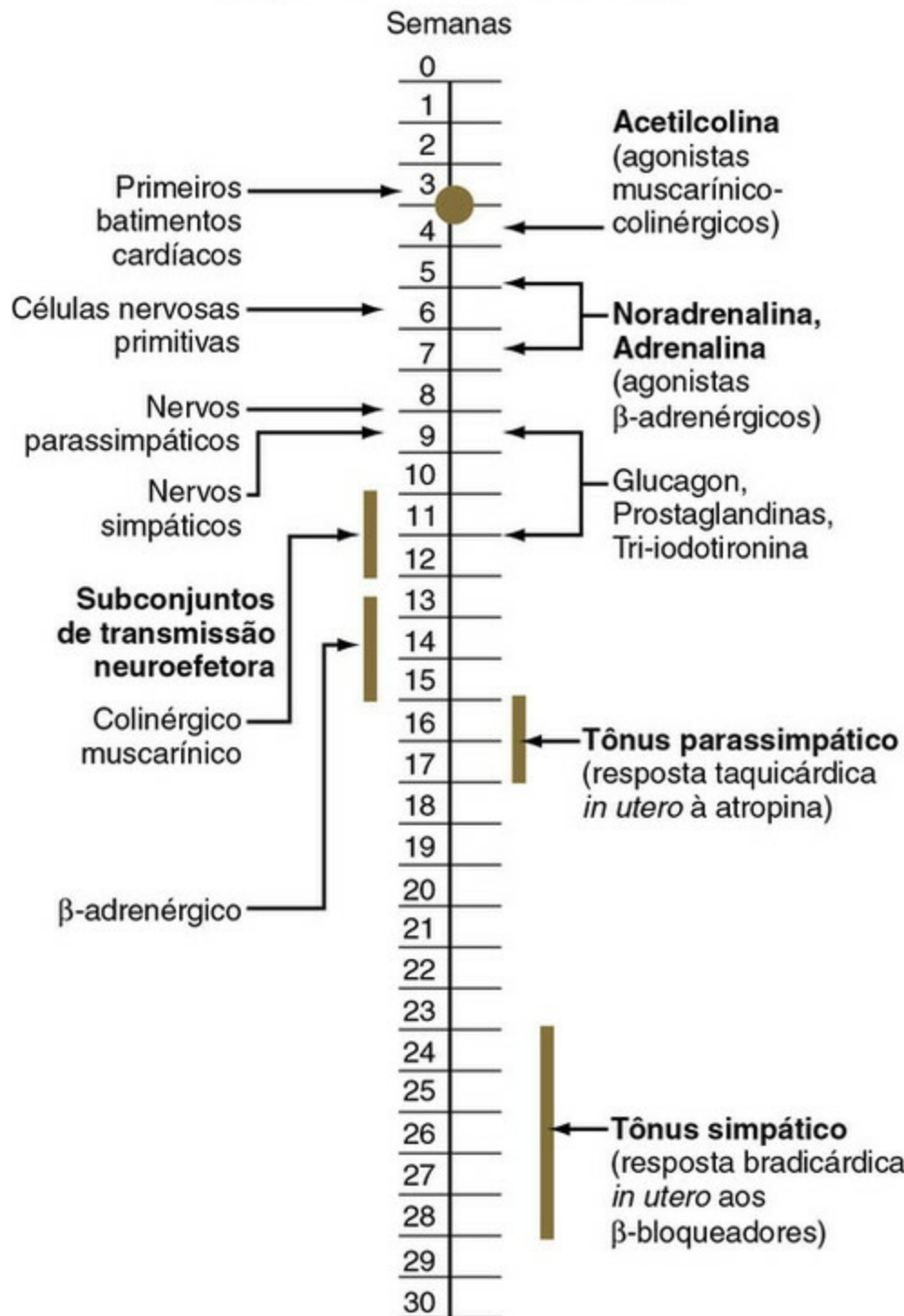


FIG. 18.5 Sequência de eventos na inervação autonômica do coração. (Baseado no Papp JG: Basic Res Cardiol 83:2-9, 1988).

O coração do feto apresenta propriedades fisiológicas macroscópicas muito diferentes daquelas do coração pós-natal. A força do miocárdio, a velocidade de encurtamento e o grau da contração, todos são menores no coração fetal. Algumas características funcionais do coração fetal estão relacionadas com a presença de isoformas fetais das proteínas contráteis nos miócitos cardíacos. Em células cardíacas fetais, predominam as isoformas da cadeia pesada β-miosina. Isto é vantajoso, pois uma menor exigência de oxigênio e de trifosfato de adenosina é necessária para desenvolver a mesma quantidade de força que as isoformas α-miosina no coração adulto.

O **volume sistólico** (sangue expelido em um batimento cardíaco) de um feto primitivo

(gestação de 18 a 19 semanas) é muito pequeno (< 1 ml), mas aumenta rapidamente com o crescimento contínuo do feto. Em um feto a termo, o débito ventricular combinado é de cerca de 450 ml/kg/minuto. O ventrículo direito em um feto humano possui um volume sistólico um pouco maior do que o ventrículo esquerdo. Isto está correlacionado com o diâmetro da artéria pulmonar 8% maior do que o diâmetro da aorta fetal.

Estudos quantitativos demonstraram uma boa correlação entre o fluxo de sangue e as necessidades das várias regiões do embrião. Aproximadamente 40% do débito cardíaco combinado vai para a cabeça e a parte superior do corpo, fornecendo suprimentos para as relativamente grandes necessidades do cérebro em desenvolvimento. Outros 30% do débito cardíaco combinado vão para a placenta, através das artérias do cordão umbilical para reabastecimento. A **Figura 18.6** mostra as quantidades relativas de sangue que entra e sai do coração através dos vários canais vasculares. (O padrão qualitativo geral do fluxo sanguíneo de um feto humano é apresentado na **Fig. 17.30**).

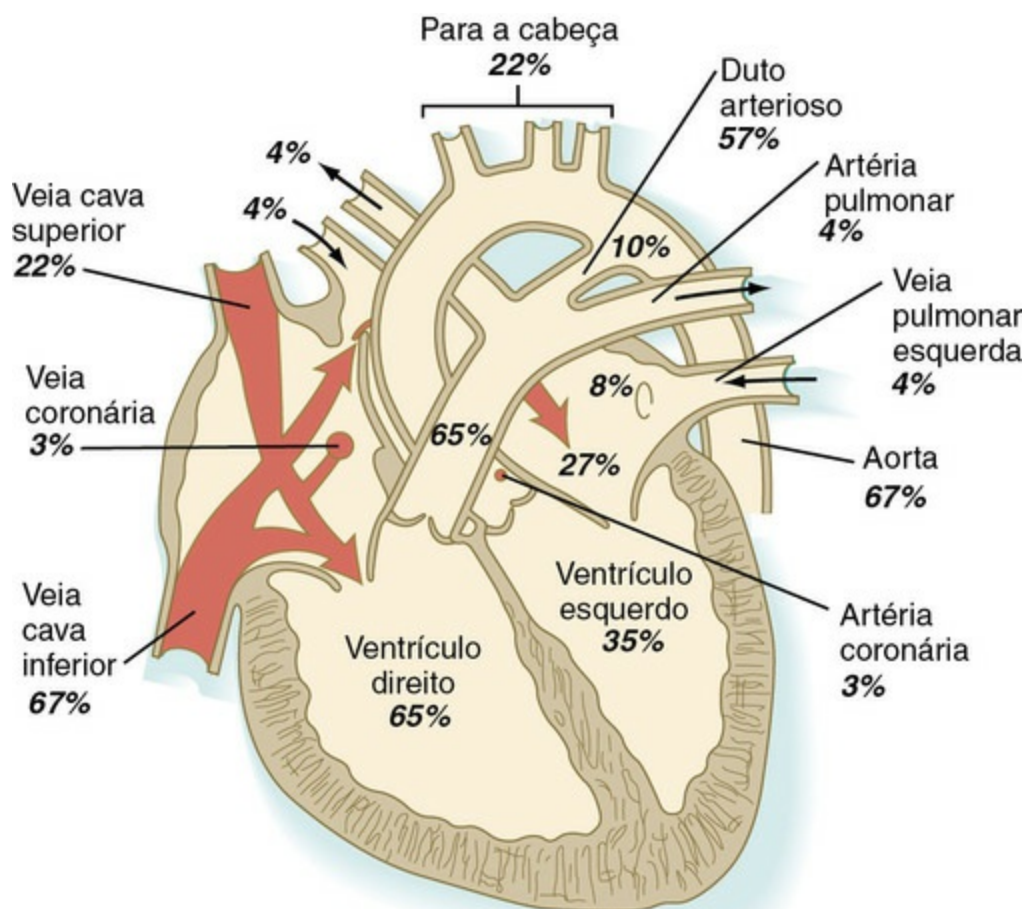


FIG. 18.6 Percentagens de sangue que entra e que sai do coração fetal através de vários canais.

(De Teitel DF: Physiologic Development of the cardiovascular system in the fetus. In Polin R, Fox W, eds: Fetal and neonatal physiology, vol 1, Philadelphia, 1992, Saunders, pp 609-619.)

O fluxo sanguíneo diferencial no interior do coração resulta em diferentes concentrações de oxigênio nas câmaras do coração do feto. O sangue no ventrículo esquerdo é 15% a 20% mais saturado de oxigênio que o sangue no ventrículo direito. Este aumento na saturação de oxigênio mais o elevado volume de sangue fornecido para a

cabeça através de ramos da aorta ascendente garantem que o cérebro e o coração em desenvolvimento recebam um suprimento adequado de oxigênio.

Um fator fundamental para a manutenção de um padrão fetal de circulação é a persistência dos dutos arteriais e venosos. A persistência dos dutos venosos fetais é mantida através de ações de prostaglandinas E_2 e I_2 , enquanto apenas a prostaglandina E_2 está envolvida na manutenção da persistência do duto arterioso.

As células do miocárdio do átrio em desenvolvimento gradualmente produzem e armazenam grânulos contendo **peptídeo natriurético atrial**, um hormônio que tem pronunciadas propriedades vasodilatadora, natriurética e diurética. Este hormônio é liberado depois que as paredes atriais são esticadas, normalmente significando um aumento de volume sanguíneo. Ele foi detectado em cardiomiócitos atriais com 8 a 9 semanas de gestação. Depois de transfusões de sangue intrauterinas durante o meio da gestação ou mais tarde, os níveis sanguíneos de peptídeo natriurético atrial aumentam significativamente, em resposta ao aumento do volume de sangue.

Pulmões Fetais e Sistema Respiratório

Os pulmões desenvolvem-se tarde no embrião e não estão envolvidos nas trocas gasosas respiratórias durante a vida fetal. No entanto, eles devem estar preparados para assumir a carga total de troca gasosa imediatamente após a secção do cordão umbilical.

Os pulmões dos fetos estão cheios de líquido, e a circulação do sangue destinada a eles é bastante reduzida. Para executar uma respiração normal após o nascimento, os pulmões devem crescer para um tamanho apropriado, os movimentos respiratórios devem ocorrer de forma contínua, e os sacos aéreos (**alvéolos**) devem tornar-se devidamente configurados para as trocas gasosas.

O crescimento normal dos pulmões do feto depende de conterem uma quantidade adequada de fluido. Durante o último trimestre da gravidez, o fluido constitui de 90% a 95% do peso total do pulmão. O fluido que preenche os pulmões fetais difere na composição do líquido amniótico, e demonstrou-se que sua secreção é feita pelas células epiteliais pulmonares. A secreção começa com movimentos em rede de íons cloreto no lúmen das passagens pulmonares. O movimento da água segue os íons cloreto. Estudos demonstraram uma relação entre o volume de fluido total nos pulmões e os movimentos respiratórios fetais, com dilatação e constrição da laringe servindo como uma função semelhante a uma válvula. Estudos *in vitro* têm mostrado que a proliferação das células epiteliais do pulmão é estimulada por estiramento mecânico. *In vivo*, a pressão interna do fluido do pulmão serve como um agente de alongamento. Um volume reduzido de líquido do pulmão está associado à **hipoplasia pulmonar**.

Análises com ultrassom mostraram que o feto começa a fazer movimentos respiratórios grosseiros já com 10 semanas. Estes movimentos são periódicos, ao invés de contínuos, e podem ser de duas formas. Um tipo de movimento é rápido e irregular, com frequência e amplitude variáveis. O outro tipo é representado por movimentos isolados e lentos, quase como arquejos. Este último tipo é o mais notável e está associado a condições de movimentos rápidos dos olhos (REM) durante o sono. Períodos de

respiração rápida (muitas vezes por cerca de 10 minutos) se alternam com períodos de **apneia** (cessação da respiração).

Os movimentos respiratórios nos adultos são controlados por dois centros localizados na medula. Um destes centros controla a inspiração, e o outro controla a expiração. Em fetos de roedores, o centro que controla a expiração torna-se funcional no meio do período fetal, um pouco antes da maturação funcional do centro inspiratório. Os movimentos respiratórios são conhecidos por serem sensíveis a fatores maternos, muitos dos quais ainda precisam ser identificados. A quantidade de respiração (minutos de respiração por hora) é maior à noite e menor no início da manhã. A taxa de respiração fetal aumenta depois da alimentação da mãe. Este aumento está relacionado com a concentração de glicose no sangue materno. O tabagismo materno causa uma diminuição rápida na taxa de respiração fetal durante até uma hora e está ligado ao desenvolvimento pulmonar prejudicado.

Os movimentos respiratórios fetais são essenciais para a sobrevivência pós-natal. Uma das funções da respiração fetal é condicionar os músculos respiratórios para que eles possam realizar as contrações regulares depois do nascimento. Outra função importante é a de estimular o crescimento dos pulmões embrionários. Quando a respiração intrauterina é suprimida, o crescimento pulmonar é retardado. Este é um resultado da redução na produção do **fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento semelhante à insulina e fator de transcrição da glândula tireóidea-1**, que estimulam a proliferação de células e reduzem a apoptose nas porções periféricas dos pulmões dos fetos.

Uma importante adaptação de desenvolvimento do sistema respiratório fetal é o crescimento das vias aéreas superiores. Embora um recém-nascido tenha cerca de 4% do peso de um adulto, o diâmetro de sua traqueia corresponde a um terço do diâmetro de uma traqueia adulta. Outros componentes das vias respiratórias são igualmente proporcionais. Se as traqueias fossem mais estreitas, a resistência física ao fluxo de ar seria tão grande que o movimento do ar seria quase impossível. Mesmo com estas adaptações, a resistência das vias aéreas em um recém-nascido é cinco a seis vezes maiores que a de um adulto.

Um aspecto funcionalmente importante do desenvolvimento do pulmão fetal é a secreção de **surfactante pulmonar** pelas células alveolares tipo II recém-diferenciadas, que se inicia por volta de 24 semanas de gestação. O surfactante é uma mistura de fosfolípides (cerca de dois terços são de fosfatidilcolina [lecitina]) e de proteínas que revestem a superfície dos alvéolos e reduzem a tensão superficial. Esta redução da tensão superficial reduz a força inspiratória requerida para inflar os alvéolos e impede o colapso destes durante a expiração.

Apesar do início precoce da síntese de surfactante, grandes quantidades não são sintetizadas até algumas semanas antes do nascimento. Neste momento, a produção de surfactante pelas células alveolares tipo II é maior do que em qualquer período de vida de um indivíduo, uma adaptação que é uma preparação importante para a primeira respiração do recém-nascido. Certos hormônios e fatores de crescimento estão envolvidos na síntese de surfactante, e os efeitos dos hormônios da glândula tireoide e

glicocorticoides são particularmente fortes.

Os bebês prematuros apresentam, frequentemente, a **síndrome do desconforto respiratório**, que se manifesta por uma respiração rápida e difícil logo após o nascimento. Esta condição está relacionada com uma deficiência no surfactante pulmonar e pode ser melhorada pela administração de glicocorticoides, que estimulam a produção de surfactante pelo epitélio alveolar. O risco da síndrome da angústia respiratória em recém-nascidos com 29 semanas é superior a 60% e diminui para 20% com 34 semanas e inferior a 5% com 37 semanas.

Movimentos e Sensações Fetais

A ultrassonografia revolucionou a análise dos movimentos e comportamentos fetais, pois o feto pode ser examinado por longos períodos virtualmente sem ser perturbado (exceto por um aumento na atividade vascular induzido pelo ultrassom). Estudos anteriores dos movimentos fetais preocupavam-se, principalmente, com o desenvolvimento das respostas reflexas e as informações eram obtidas em grande parte pela análise de fetos abortados recentemente (ver [Capítulo 11](#)). Embora informações valiosas sobre a maturação dos arcos reflexos fossem obtidas desta maneira, muitos dos movimentos induzidos não eram aqueles normalmente feitos pelo feto no útero.

O embrião, quando não perturbado, não mostra qualquer indício de movimento até completar cerca de sete semanas e meia. Os primeiros movimentos espontâneos consistem em flexão e extensão lenta da coluna vertebral, com os membros sendo deslocados de forma passiva. Em curto espaço de tempo, um grande repertório de movimentos fetais se desenvolve. Depois de estudos de diversos pesquisadores, foi sugerida uma classificação dos movimentos fetais ([Quadro 18.1](#)). Os primeiros movimentos fetais são seguidos, em poucos dias, por reações de sobressalto e movimentos gerais. Pouco tempo depois, os movimentos isolados dos membros são adicionados ([Fig. 18.7](#)). Movimentos associados à cabeça e mandíbula aparecem mais tarde. Perto do final do quarto mês, o feto começa um padrão de períodos de atividade, seguido por períodos de inatividade. Entre o quarto e quinto mês, o feto torna-se capaz de agarrar firmemente uma vareta de vidro. Embora os fracos movimentos protorrespiratórios sejam possíveis, eles não podem ser sustentados.

Quadro 18.1 Principais Tipos de Movimentos Fetais

Anteflexão da cabeça: Inclinação da cabeça para frente, normalmente lenta

Movimentos respiratórios fetais: Movimentos paradoxais nos quais o tórax se move para dentro e o abdome para fora a cada contração do diafragma.

Movimentos gerais: Movimentos grosseiros e lentos que envolvem todo o corpo, levando de vários segundos a um minuto.

Contato mão-face: Contato que ocorre a qualquer momento com a mão tocando a face ou a boca.

Soluços: Contrações fásicas repetitivas do diafragma (um episódio pode durar vários

minutos).

Movimentos isolados do braço ou da perna: Movimentos das extremidades que ocorrem sem a movimentação do tronco.

Rotação lateral da cabeça: Movimento que envolve o virar isolado da cabeça de um lado para outro.

Abertura da boca: Movimento isolado que pode ser acompanhado pela protrusão da língua.

Retroflexão da cabeça: Movimento de lento a agitado com inclinação para trás da cabeça.

Movimentos de sobressalto: Movimentos rápidos (um segundo) e generalizados que sempre começam nos membros e podem se espalhar para o tronco e pescoço.

Alongamento: Movimento complexo que envolve a superextensão da espinha, retroflexão da cabeça e elevação dos braços.

Sucção: Explosão de movimentos rítmicos da mandíbula que às vezes são seguidos pela deglutição (com este movimento o feto pode estar bebendo líquido amniótico).

Bocejo: Movimento no qual a boca é aberta vagarosamente e depois de alguns segundos, fechada rapidamente.

Baseado em Prechtl HFR: In Hill A, Volpe J, eds: *Fetal neurology*, New York, 1989, Raven Press, pp 1-16.



FIG. 18.7 Tempo de aparecimento de padrões específicos dos movimentos motores fetais. Cada canto na borda irregular à esquerda das linhas largas representa um feto. (De Prechtl HFR: Fetal behavior. In Hill A, Volpe J, eds: Fetal neurology, New York, 1989, Raven Press, pp 1-16.)

O monitoramento contínuo por ultrassom por longos períodos revela padrões que envolvem muitos outros tipos de movimentos (Fig. 18.8). Em diferentes semanas da gravidez, alguns movimentos são predominantes, enquanto outros estão em declínio ou estão apenas começando a tomar forma. A análise de fetos anencéfalos mostrou que, embora muitos movimentos ocorram, eles são mal regulados. Os movimentos começam abruptamente, são mantidos com a mesma força e, em seguida, param também abruptamente. Estes padrões anormais de movimentos são considerados evidências de forte modulação supraespinal nos movimentos do feto.

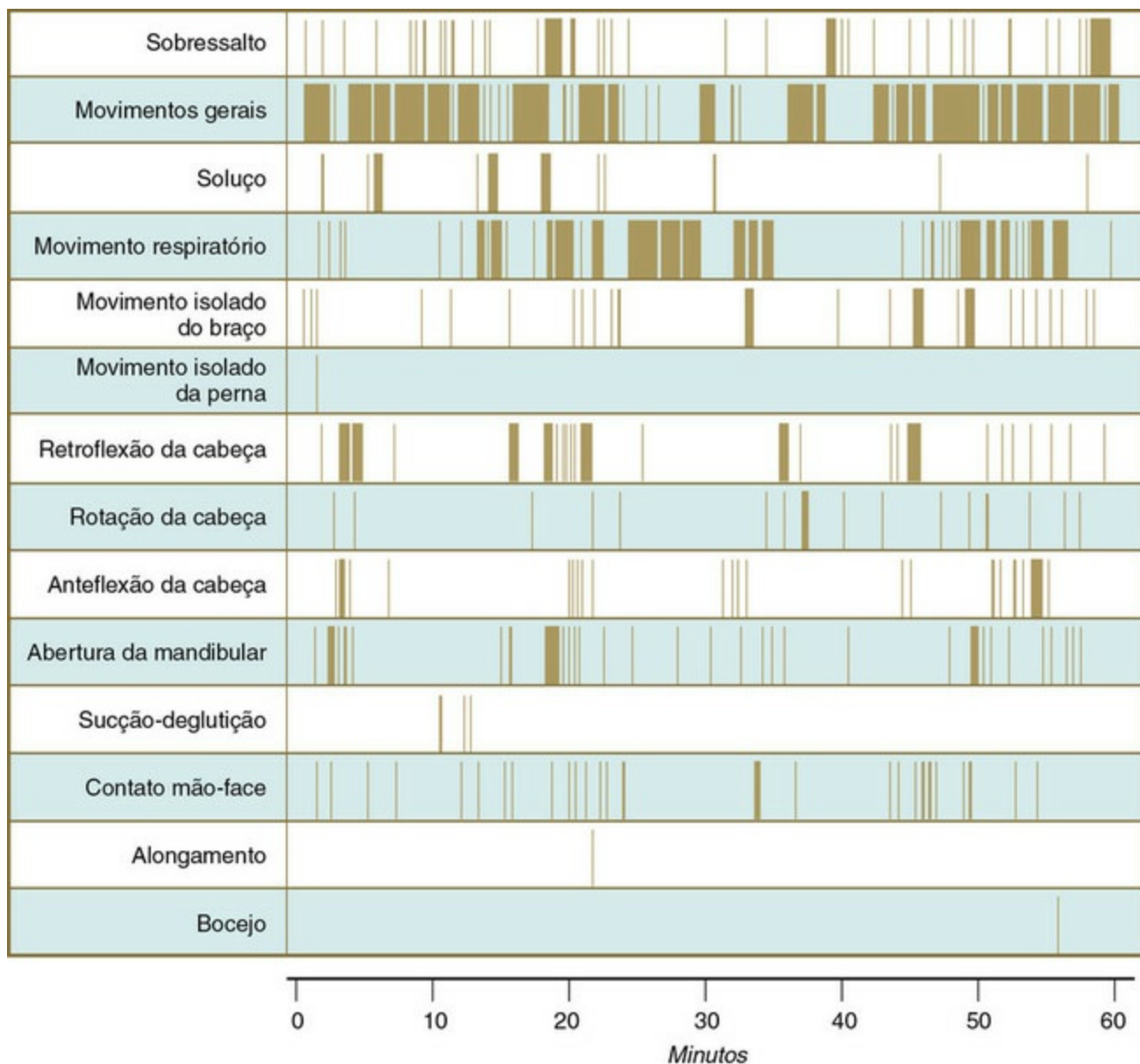


FIG. 18.8 Registro em actograma dos tipos de movimentos de um feto com 14 semanas feito durante 60 minutos. (Adaptado de Prechtl HFR: Fetal behavior. In Hill A, Volpe J, eds: Fetal neurology, New York, 1989, Raven Press.)

As atividades fetais humanas, como refletidas pela respiração ou pelo nível de atividade geral, mostram ritmos diários distintos que começam por volta de 20 a 22 semanas de gestação. Existe uma forte correlação negativa entre os níveis de glicocorticoides plasmáticos maternos e a atividade fetal. A atividade fetal é maior no início da noite, quando os níveis de glicocorticoides no sangue maternos estão mais baixos, e menor no início da manhã, quando a concentração do hormônio materno alcança o pico. Estudos de mulheres que receberam glicocorticoides ou inibidores adicionais mostraram aumento da atividade fetal quando os níveis de corticoides maternos estão baixos. Normalmente, quando a atividade geral está baixa, o feto encontra-se em um estado de sono REM, mas definições de sono e de vigília no feto ainda necessitam de mais esclarecimentos.

Vários sistemas sensoriais também começam a funcionar durante o período fetal. Fetos quase a termo respondem a estímulos de 2.000 Hz quando em estado de vigília, mas não respondem durante os períodos de sono. Os estímulos vibroacústicos altos, aplicados ao

abdome materno, produzem uma resposta fetal que consiste em um piscar de olhos, uma reação de sobressalto, ou um aumento da frequência cardíaca. Embora o feto esteja constantemente no escuro, o **reflexo pupilar à luz** geralmente pode ser provocado por volta da gestação com 30 semanas.

A questão da dor fetal permaneceu controversa com respeito à cirurgia fetal e técnicas de aborto. A questão é se a retirada de reações do feto para estímulos nocivos realmente representa uma sensação de dor semelhante a dos adultos. Devido ao desenvolvimento tardio das fibras tálamo-corticais, que são necessárias para a consciência de estímulos nocivos e da presença de outros inibidores endógenos, muitos fisiologistas fetais acreditam que a percepção funcional de dor no útero seja improvável que exista antes de 29 ou 30 semanas de gestação.

Trato Digestório Fetal

O trato digestório fetal não é funcional no sentido normal, pois ele obtém sua alimentação a partir do sangue materno, através da placenta. Entretanto, o trato digestório precisa estar preparado para assumir a total responsabilidade pela ingestão nutricional após o nascimento. Uma vez formados o tubo digestório básico e suas glândulas no embrião inicial, o restante do período intrauterino é dedicado à diferenciação celular dos epitélios do intestino e para a preparação das inúmeras células envolvidas em papéis específicos no processo digestório. Abaixo do epitélio, as paredes do tubo digestório devem tonar-se capazes de impulsionar os alimentos e líquidos ingeridos. A análise do desenvolvimento do aparelho digestório do feto tem se concentrado em (1) adaptações bioquímicas do epitélio das várias regiões para a função digestiva e (2) o desenvolvimento da motilidade do tubo digestório.

O desenvolvimento e a diferenciação dos epitélios ou as características regionais específicas do revestimento intestinal seguem, normalmente, gradientes ao longo da extensão do segmento do intestino especificamente envolvido. No esôfago e no estômago, a diferenciação já se encontra adiantada em torno dos 4 meses. Embora as **células parietais** (células produtoras de ácido clorídrico) e as **células principais** (células produtoras de pepsinogênio) sejam as primeiras observadas com 11 e 12 semanas, existe pouca evidência de suas secreções durante a vida fetal. O conteúdo do estômago tem um pH quase neutro até depois do nascimento, mas em seguida, a produção de ácido gástrico aumenta muito em um espaço de poucas horas.

No intestino delgado, as vilosidades começam a se formar no duodeno superior no final do segundo mês, e as criptas aparecem uma ou duas semanas mais tarde. A formação das vilosidades e das criptas espalha-se ao longo do comprimento do intestino em um gradiente espaço-temporal. Com aproximadamente 16 semanas de gestação, as vilosidades já se formaram em toda a extensão do intestino, e as criptas aparecem no íleo inferior por volta de 19 semanas. As vilosidades são formadas até mesmo no cólon durante o terceiro e quarto mês, mas depois regridem e desaparecem por volta do sétimo ou oitavo mês.

Tipos de células epiteliais individuais, incluindo as **glândulas de Brunner**, que

protegem a mucosa do duodeno da ação do ácido gástrico, aparecem no intestino delgado no início do segundo trimestre. Embora a presença da maioria das enzimas e proenzimas características do revestimento intestinal possam ser demonstradas histoquimicamente durante a metade do período fetal, os valores dessas substâncias são geralmente muito pequenos. A atividade de algumas enzimas secretadas pelo tecido pancreático exócrino também pode ser demonstrada entre 16 e 22 semanas de gestação. O **mecônio**, uma mistura esverdeada de células intestinais descamadas, ingestão de lanugem e várias secreções, começa a encher a parte inferior do íleo e do cólon no final do quarto mês (**Fig. 18.9**).

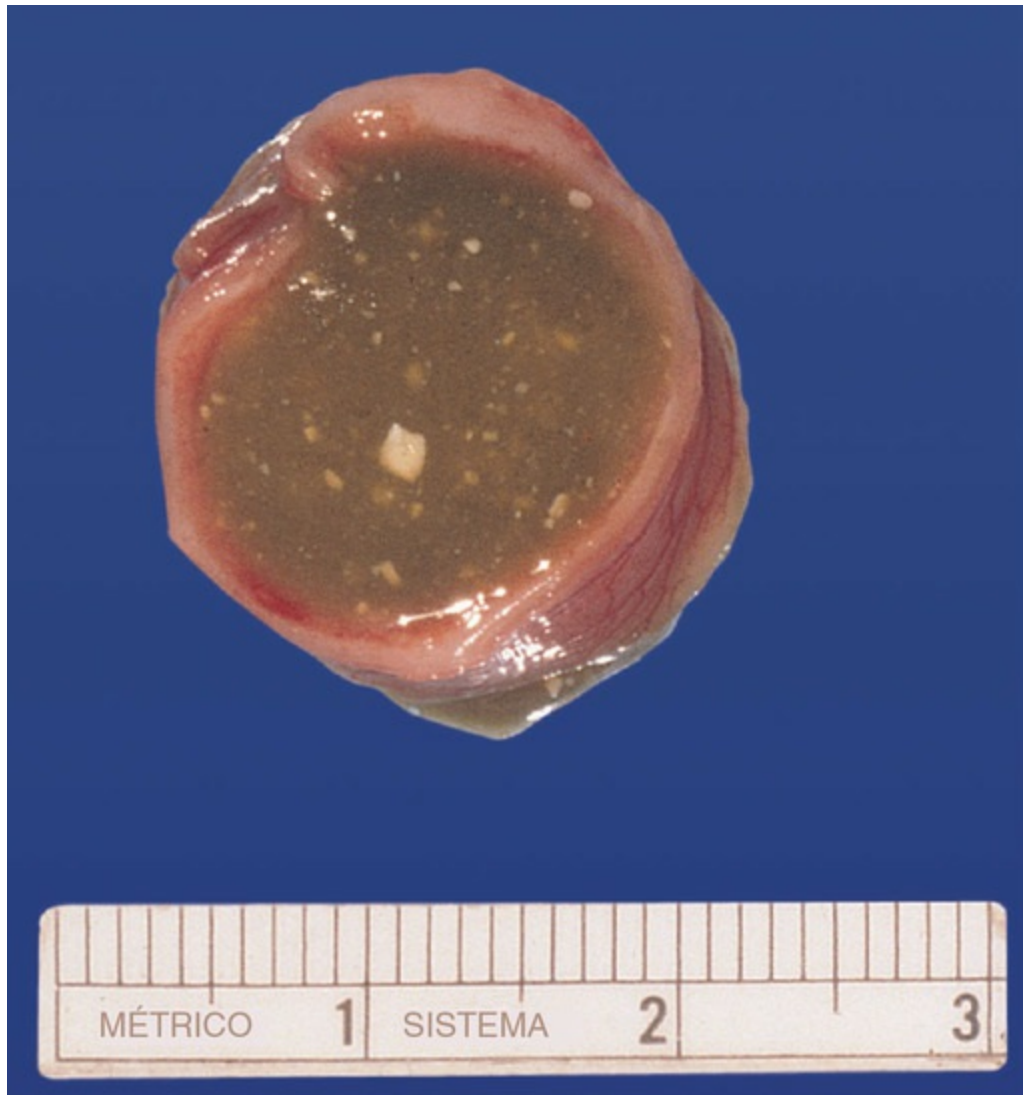


FIG. 18.9 Íleo meconial (acúmulo de mecônio fetal [*o material esverdeado*]) no intestino delgado fetal. (Foto 2536 de Arey-DaPena Pediatric Pathology Photographic Collection, Human Developmental Anatomy Center, National Museum of Health and Medicine, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.)

A diferenciação do complexo neuromuscular do aparelho digestório também segue um gradiente, com a camada circular de músculo não estriado se formando no esôfago na sexta semana. Os **plexos mioentéricos** (neurônios parassimpáticos) adquirem forma depois que a camada muscular circular interna já está presente, mas antes da formação da camada muscular longitudinal externa de músculo, algumas semanas mais tarde em

todas as regiões. Começando no esôfago na sexta semana, a formação final dos plexos mioentéricos por toda a extensão do trato digestório está completa após 12 semanas. A primeira atividade rítmica espontânea no intestino delgado é observada na sétima semana, aproximadamente no mesmo período da formação da camada circular interna. No entanto, os movimentos peristálticos reconhecíveis não começam até o quarto mês. Fetos com mais de 34 semanas são capazes de eliminar mecônio no útero.

Outra preparação intrauterina para a alimentação é o desenvolvimento da deglutição e do reflexo de sucção. A deglutição é detectada pela primeira vez com 10 a 11 semanas de gestação, e, em seguida, sua incidência aumenta gradualmente. A função de deglutição no feto não está esclarecida, mas a termo, os fetos engolem de 200 mL a 750 mL ou mais de líquido amniótico por dia. O líquido amniótico contém proteínas, e grande parte destas são absorvidas através do intestino por um processo de digestão intracelular, que ocorre pela absorção de macromoléculas por enterócitos fetais. Segundo algumas estimativas, de 15% a 20% da deposição total de proteína do corpo são derivadas de proteínas encontradas no fluido amniótico. O fluido amniótico ingerido pode conter fatores de crescimento que facilitam a diferenciação de células epiteliais do trato digestório. Até certo ponto, o paladar parece regular a deglutição fetal. As papilas gustativas amadurecem, aparentemente, por volta de 12 semanas, e a quantidade de deglutição aumenta quando a sacarina é introduzida no líquido amniótico. Por outro lado, a deglutição é reduzida se substâncias nocivas são adicionadas. A deglutição fetal é seguida por peristaltismo e esvaziamento gástrico, que começam por volta de 12 semanas. Os ciclos de esvaziamento gástrico amadurecem durante o período fetal e são importantes na manutenção do equilíbrio geral do líquido amniótico.

Os movimentos de sucção coordenados aparecem tarde no desenvolvimento fetal. Embora os precursores não coordenados dos movimentos de sucção ocorram por volta de 18 semanas, não é até 32 a 36 semanas que o feto inicia pequenos surtos de sucção. Estes surtos pequenos não estão associados aos movimentos efetivos de deglutição. A sucção ineficaz é o principal motivo que bebês prematuros com esta idade precisam ser alimentados através de sondas nasogástricas. O amadurecimento da capacidade de sucção aparece depois de 36 semanas.

Função do Rim Fetal

Embora a placenta realize a maior parte das funções excretoras características do rim durante a vida pré-natal, os rins em desenvolvimento também funcionam, produzindo urina. Já na quinta semana de gestação, os rins mesonéfricos produzem pequenas quantidades de urina muito diluída, mas os mesonefros degeneram ao final do terceiro mês, depois de os rins metanéfricos se formarem. Os túbulos dos rins metanéfricos começam a funcionar entre 9 a 12 semanas de gestação, e as funções de reabsorção que envolvem as alças de Henle ocorrem com 14 semanas, apesar de novos néfrons continuarem a se formar até o nascimento. A urina produzida pelo rim fetal é hipotônica em relação ao plasma durante a maior parte da gravidez. Este é um reflexo da imaturidade dos mecanismos de reabsorção, que são manifestados morfológicamente

por curtas alças de Henle. Conforme o lóbulo neural da hipófise começa a produzir hormônio antidiurético durante a 11ª semana, outro mecanismo para a concentração de urina começa a ser estabelecido.

A função renal intrauterina é desnecessária para a vida fetal, pois embriões com agenesia renal bilateral sobrevivem no útero. A agenesia renal bilateral, no entanto, é normalmente associada a oligo-hidrânio (ver [Capítulo 7](#)), indicando que o equilíbrio global do fluido amniótico necessita certa quantidade de função renal fetal.

Função Endócrina no Feto

O desenvolvimento da função endócrina pré-natal ocorre em várias fases. A maioria das glândulas endócrinas (p. ex., glândula tireoide, ilhotas do pâncreas, adrenais e gônadas) forma-se no início do segundo mês como resultado de interações epiteliomesenquimais. Como estas glândulas diferenciam-se no final do segundo mês ou no início do terceiro, elas desenvolvem uma capacidade intrínseca de sintetizar seus produtos hormonais específicos. Na maioria dos casos, a quantidade de hormônio secretado é inicialmente muito pequena, o aumento da secreção, muitas vezes, depende da estimulação da glândula por um hormônio de ordem superior, produzido em outra glândula.

A glândula hipofisária anterior desenvolve-se de forma semelhante a muitas outras glândulas endócrinas. Seus produtos geralmente estimulam glândulas endócrinas mais periféricas, como a glândula tireoide, as adrenais e gônadas, para produzir ou liberar seu hormônio específico. Hormônios hipofisários podem ser demonstrados imunocitoquimicamente no interior de células epiteliais hipofisárias individuais já com 8 semanas (hormônio adrenocorticotrófico [ACTH]) ou com 10 semanas (hormônio luteinizante e hormônio folículo estimulante). Muitos dos hormônios hipofisários normalmente não estão presentes no sangue em quantidades detectáveis, no entanto, após cerca de dois meses eles podem ser exibidos em suas células produtoras. Uma exceção é o hormônio de crescimento, que pode ser detectado no plasma com até 10 semanas de gestação.

Enquanto a hipófise anterior está desenvolvendo sua capacidade intrínseca de síntese, o hipotálamo também adquire forma e desenvolve sua capacidade de produzir vários fatores de liberação e inibição, que modulam a função da hipófise. Independentemente de suas capacidades intrínsecas, o hipotálamo é limitado em sua influência sobre a hipófise embrionária até completar 12 semanas de gestação, quando as ligações neurovasculares ficam estabelecidas entre o hipotálamo e a hipófise.

Em cada nível na hierarquia de controle, a produção do hormônio geralmente de um nível intrínseco baixo pode ser estimulada pela ação de hormônios produzidos pela próxima glândula de ordem superior. A quantidade de hormônio liberada pela glândula tireoide é consideravelmente aumentada quando o hormônio estimulante da tireoide, liberado pela hipófise anterior, atua sobre a glândula tireoide. A liberação deste hormônio da hipófise é regulada pelo hormônio liberador de tirotropina, que é produzido no hipotálamo. Independentemente da natureza do estímulo a montante da glândula tireoide, as formas do hormônio da tireoide liberado pela glândula tireoide fetal

são em grande parte biologicamente inativas em consequências de modificações enzimáticas ou através de sulfatação. No final da gestação, o hormônio tireóideo acelera o desenvolvimento da gordura marrom no feto. Esta gordura marrom, muita da qual é armazenada em depósitos na parte superior das costas, mantém a temperatura do corpo do recém-nascido por meio de um processo de termogênese sem tremor. Estudos em fetos anencéfalos demonstraram que a glândula hipofisária anterior pode produzir e liberar a maioria de seus hormônios na ausência de estímulos do hipotálamo, embora as concentrações plasmáticas de alguns sejam reduzidas.

Dentre as glândulas endócrinas fetais, a adrenal é a que permanece mais enigmática. Com 6 a 8 semanas de desenvolvimento, o córtex interno aumenta muito para formar uma zona fetal distinta, que mais tarde na gravidez ocupa cerca de 80% da glândula. Ao final da gravidez, as glândulas adrenais pesam 4 g cada uma, a mesma massa das glândulas adultas (**Fig. 18.10**). O córtex da adrenal fetal produz 100 mg a 200 mg de esteroides por dia, uma quantidade várias vezes maior do que as das adrenais adultas. Os principais produtos hormonais da adrenal fetal são os Δ^5 - 3β -hidroxiesteroides, tais como de-hidroepiandrosterona, que sozinhos são inativos, mas que são convertidos em esteroides biologicamente ativos (p. ex., estrógenos, principalmente a estrona) pela placenta e pelo fígado. O córtex da adrenal fetal depende da presença do ACTH hipofisário; na sua ausência, o córtex da adrenal fetal é pequeno. Quando ACTH exógeno é administrado, o córtex da adrenal fetal persiste após o nascimento.

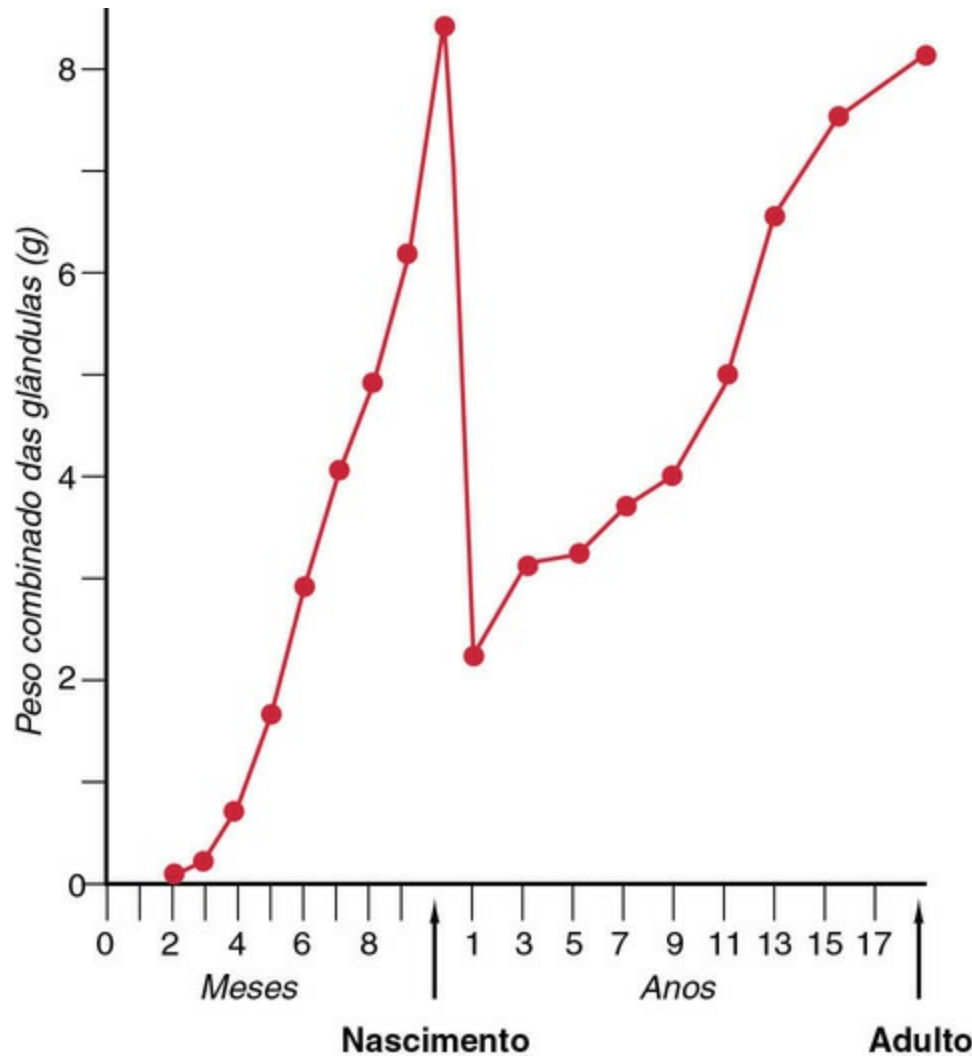


FIG. 18.10 Gráfico dos pesos das glândulas adrenais humanas durante o desenvolvimento pré e pós-natal.

Depois do nascimento, o peso da glândula diminui sensivelmente com a reorganização do córtex da glândula. (Baseado em dados de Neville AM, O'Hare MJ: The Human adrenal cortex, Berlin, 1982, Springer.)

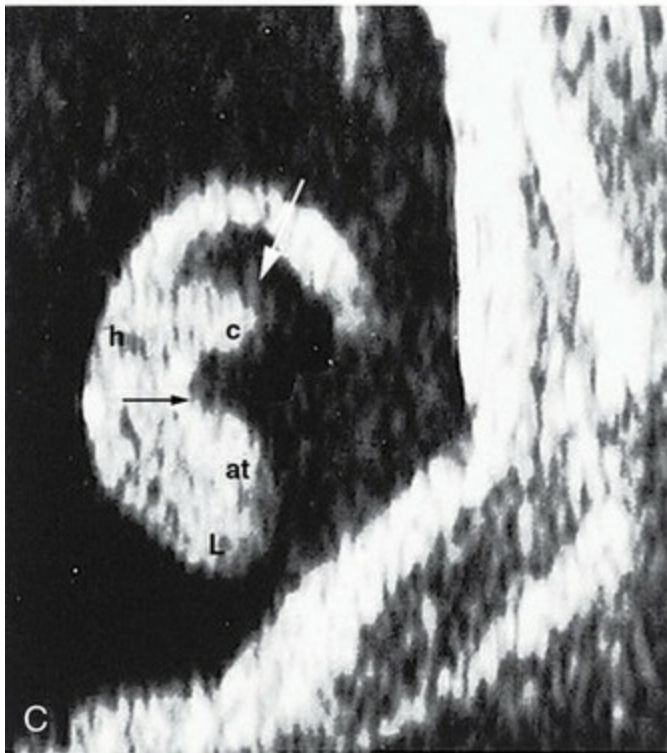
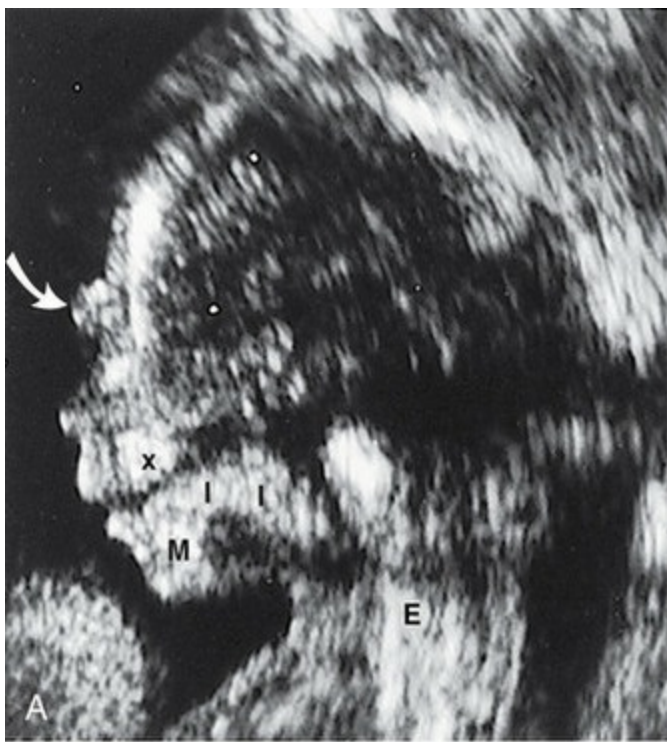


FIG. 18.11 Imagens de ultrassonografia de uma cabeça fetal normal.

A, Perfil lateral mostrando o nariz, mandíbula (M), maxila (x), língua (I) e aspecto medial da órbita óssea (*seta curva*). E, músculo esternocleidomastóideo. **B**, Vista frontal da face mostrando o nariz (*seta branca*), queixo (Q) e o canto da boca (*seta preta*). **C**, Orelha. A *seta preta* indica anti-hélice; *seta branca* indica fossa escafoide. at, antitragus; c, cruz da anti-hélice; h, hélice; L, lóbulo da orelha. (A e B, De Bowerman RA: Atlas of normal fetal ultrasonographic anatomy, ed 2, St. Louis, 1992, Mosby; C, de Nyberg DA and others: Diagnostic Ultrasound of fetal anomalies, St. Louis, 1990, Mosby.)

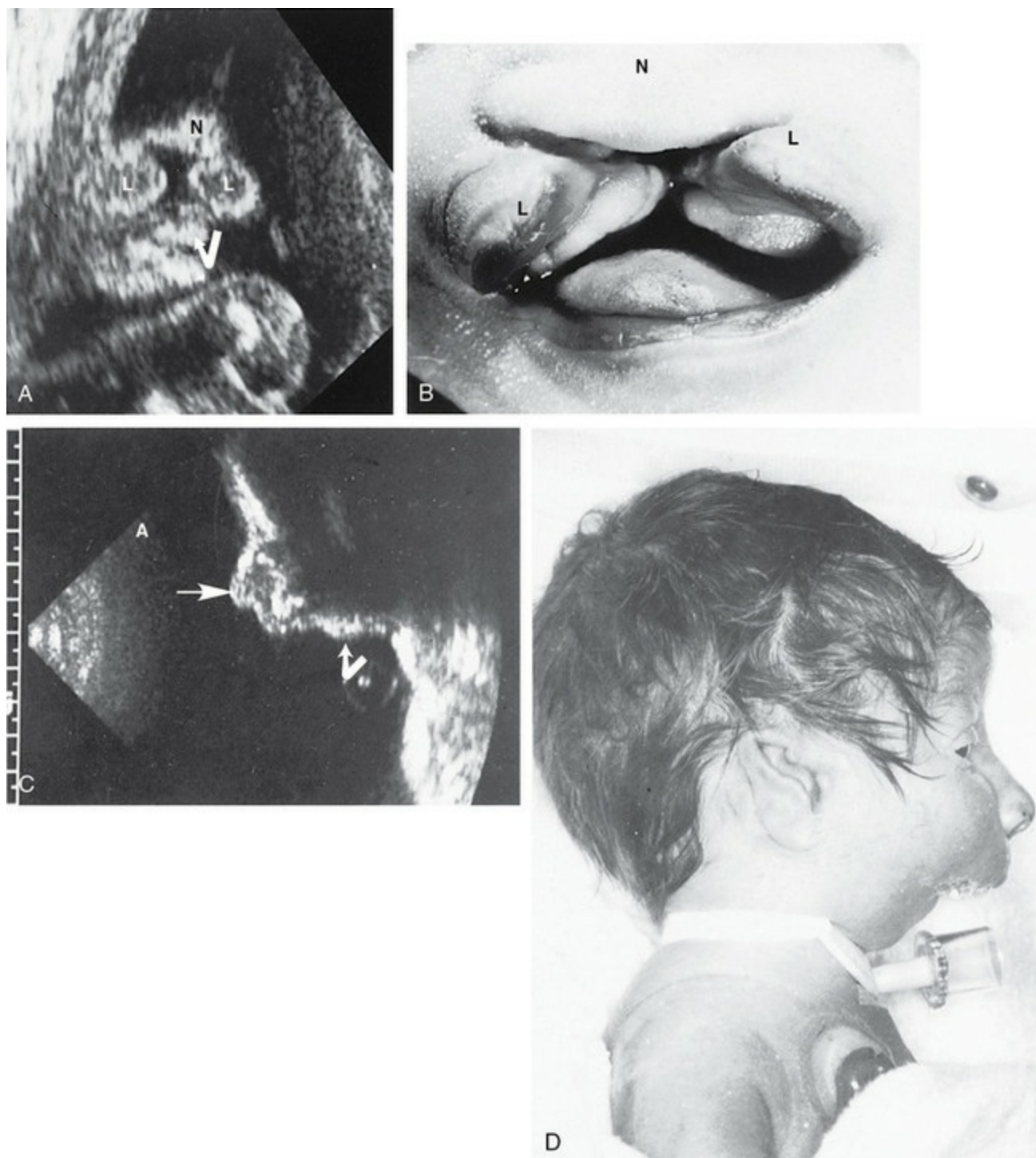


FIG. 18.12 **A**, Imagem de ultrassom de um feto com trissomia 13 exibindo fenda labial (L) e fenda palatina na linha média. *Seta curva* indica língua. N, nariz. **B**, Fotografia pós-natal confirmando o diagnóstico. L, lábio; N, nariz. **C**, Imagem de ultrassom do perfil facial mostrando acentuada micrognatia (*seta curva*). *Seta reta* indica nariz. A, anterior. **D**, Fotografia pós-natal confirmando o diagnóstico. (**A** e **B**, De Nyberg D, Mahony B, Pretorius D: Diagnostic Ultrasound of fetal anomalies, ST. Louis, 1990, Mosby; **C** e **D**, de Benson CB and others: J Ultrasound Med 7:163-167, 1988.)

Existe um paralelismo entre a presença do córtex da adrenal fetal e as funções dos testículos embrionários. Nos testículos, a população de células de Leydig produz testosterona, que é necessária para a morfogênese de diversos componentes do sistema genital masculino. Em seguida, estas células regredem até depois do nascimento, quando uma nova população de células de Leydig assume a produção de testosterona para atender às necessidades da vida pós-natal.

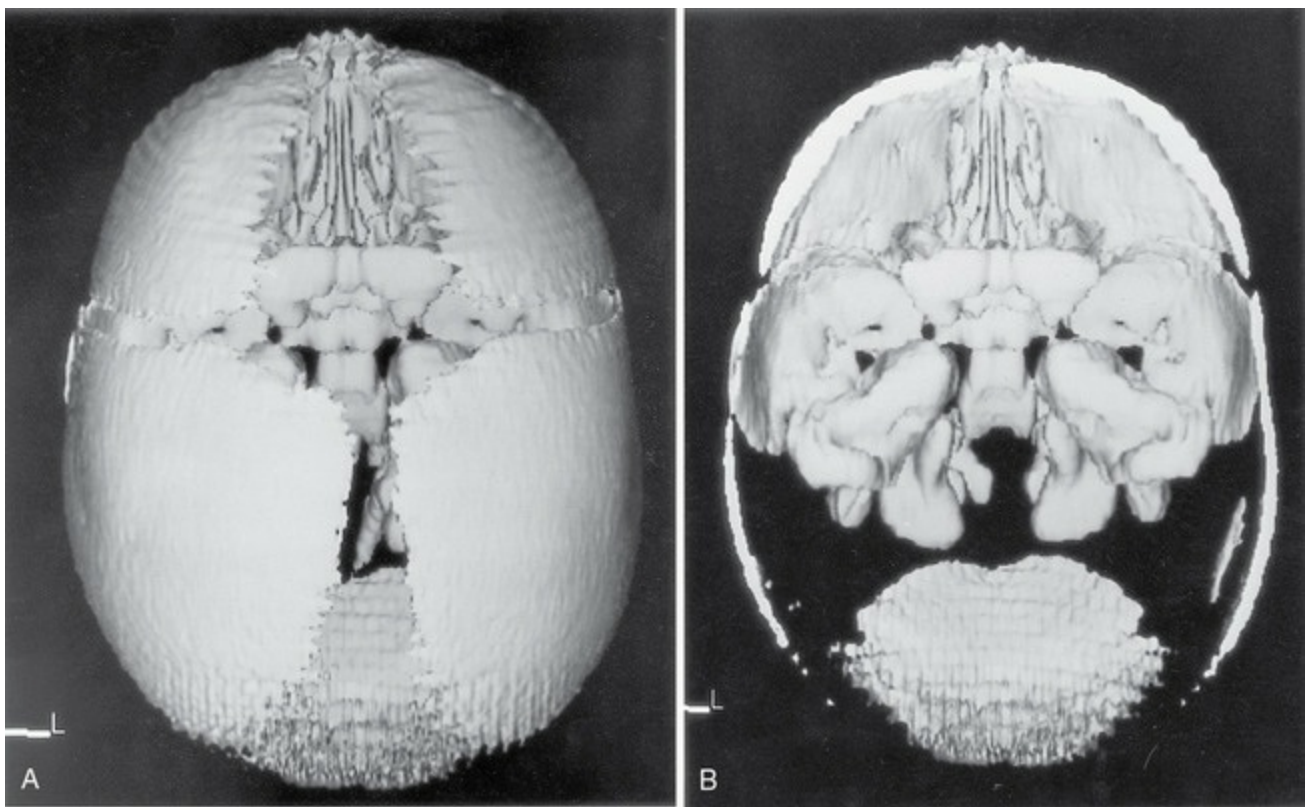


FIG. 18.13 Reconstrução em tomografia computadorizada de alta resolução do crânio de um feto de 18 semanas.

A, Focos nos ossos superficiais do crânio. **B**, Ossos mais profundos do mesmo crânio. (Cortesia de R.A. Levy, H Maher, and A.R. Burdi, Ann Arbor, Mich.)

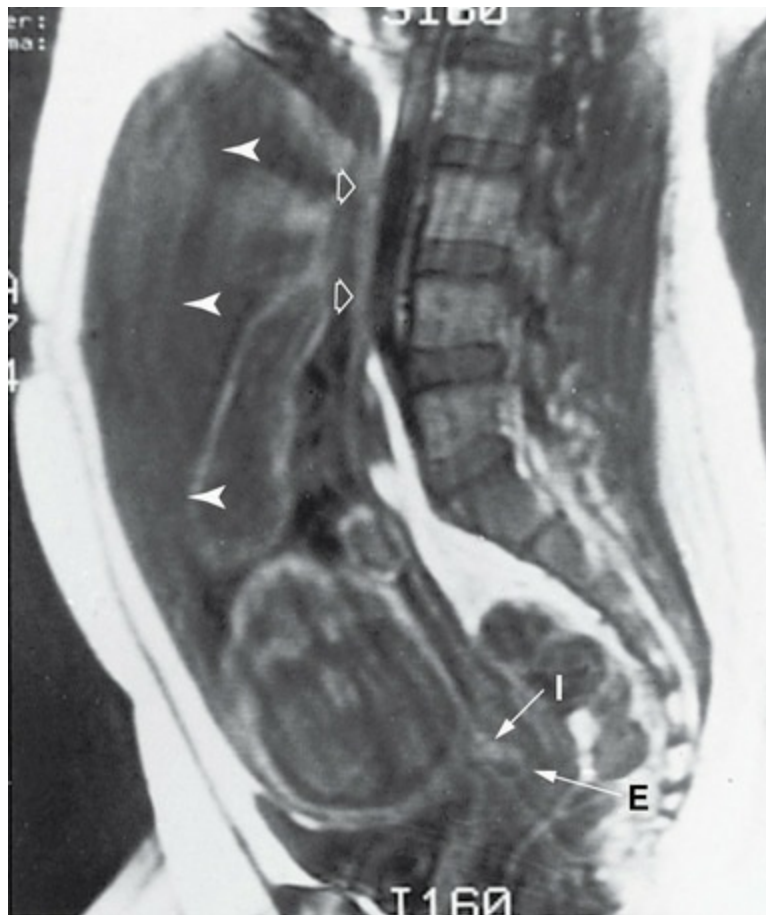


FIG. 18.14 Imagem por ressonância magnética de um feto normal no terceiro trimestre dentro do

útero.

A cabeça do feto encontra-se próxima da ponta de *seta* que parte de I (orifício cervical interno). *Setas fechadas* indicam a placenta; *setas abertas* indicam a parede uterina. E, orifício cervical externo. (De Friedman AC and others: Clinical pelvic Imaging, St. Louis, 1990, Mosby)

Apesar do destaque do córtex da adrenal fetal, suas funções específicas durante a gravidez ainda não são claras. A grande zona fetal do córtex da adrenal produz um esteroide precursor para a biossíntese de estrogênio pela placenta. O hormônio adrenal fetal influencia na maturação dos pulmões (como também foi postulado para a prolactina), fígado e epitélio do aparelho digestório (**Quadro 18.2**). Em ovelhas, os produtos do córtex da adrenal preparam o feto para a vida independente pós-natal e influenciam o início do parto, mas a situação em primatas é muito obscura. Logo após o nascimento, o córtex da adrenal fetal involui rapidamente (**Fig. 18.10**). No espaço de um mês após o nascimento, o peso de cada glândula é reduzido em 50%, e o volume do córtex fetal diminui de 70% do total do volume da adrenal para cerca de 3%. Com um ano de idade, cada glândula pesa apenas 1 g. A massa das glândulas adrenais não recupera seu peso igual ao do feto tardio até alcançar a idade adulta.

Quadro 18.2 Processos de Amadurecimento que são Afetados pelo Cortisol Fetal

1. Inversão do principal local hematopoiético da medula óssea
2. Armazenamento de glicogênio pelo fígado
3. Final da diferenciação enzimática digestiva das células de absorção intestinal
4. Estimulação da síntese do surfactante no pulmão
5. Envolvimento no parto

A endocrinologia fetal é complicada pela presença da placenta, que pode sintetizar e liberar muitos hormônios, converter hormônios liberados por outras glândulas para suas formas ativas e, potencialmente, trocar outros hormônios com os da circulação materna. Entre 6 e 7 semanas, a produção de hormônios (p. ex., progesterona) pela placenta é suficiente para manter a gravidez mesmo quando os ovários são removidos.

Um dos primeiros hormônios placentários produzidos é a **gonadotrofina coriônica humana (HCG)** (ver **Capítulo 7**). Uma função posterior da HCG é a de estimular a esteroidogênese pela placenta. A síntese de HCG pelo sinciciotrofoblasto da placenta é regulada pela produção do **hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH)** pelas células do citotrofoblasto. A síntese deste hormônio pela placenta supera sua produção normal pelo hipotálamo e é, provavelmente, uma adaptação que permite um controle mais precoce e mais local de HCG do que poderia ser realizado através do hipotálamo.

A **Correlação Clínica 18.1** discute o estudo clínico e a manipulação do feto.



FIG. 18.15 Feto com grande distensão abdominal resultante de um megaciste (bexiga grande) causada por uma placa cloacal. (Cortesia de M. Barr, Ann Arbor, Mich.)

Parto

O **parto**, processo do nascimento do bebê, ocorre aproximadamente 38 semanas após a fertilização (Fig. 18.16). O processo do parto consiste em três estágios distintos de trabalho. O primeiro, o **estágio de dilatação**, que começa com o aparecimento das fortes contrações regulares do útero e termina com a dilatação completa do colo do útero. Embora as contrações da musculatura lisa uterina possam parecer ser o processo dominante no primeiro estágio do trabalho, os componentes mais importantes são a supressão e dilatação do colo do útero. Durante toda a gravidez, a função do colo é reter o feto no útero. Para que o processo de nascimento prossiga, o colo do útero deve mudar sua consistência, passando de uma estrutura firme e quase tubular, para uma que seja macia, elástica e não tubular. Essa alteração envolve uma reconfiguração e remoção da maior parte do colágeno cervical. Embora muitos dos fatores subjacentes envolvidos na reconfiguração do colo do útero durante o primeiro estágio do trabalho de parto permaneçam indefinidos, evidências consideráveis existem para um papel importante da **prostaglandina $F_{2\alpha}$** no processo. Embora haja grande variação, a duração média do primeiro estágio de trabalho é de aproximadamente 12 horas.

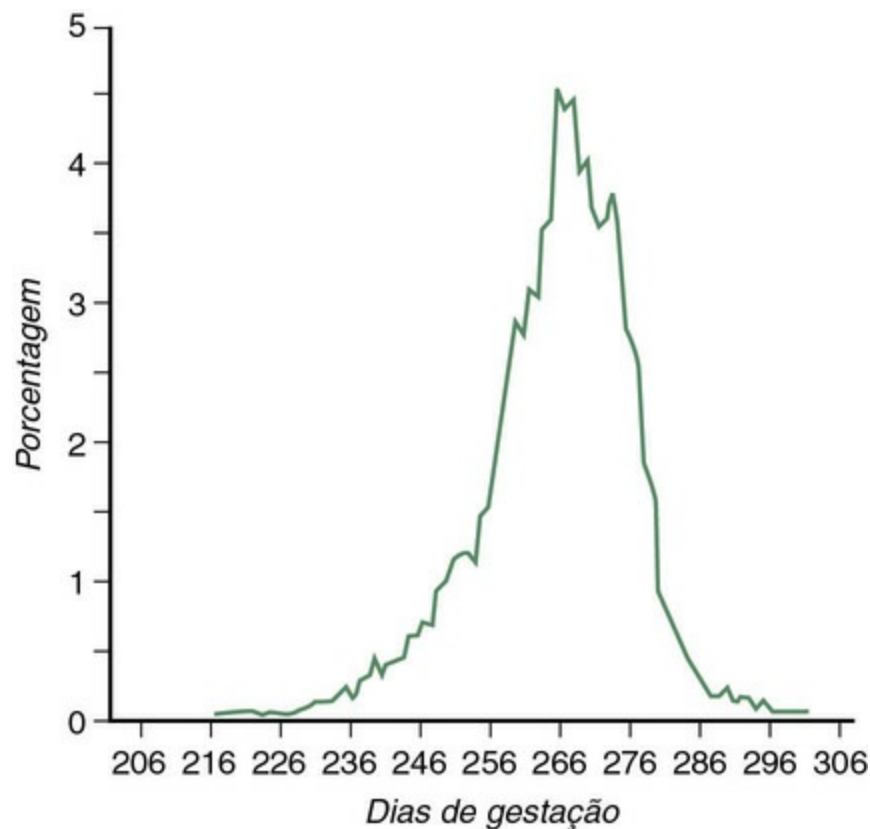


FIG. 18.16 Gráfico mostrando a distribuição, em dias, de gravidezes normais em 1.336 partos espontâneos e a termo. (Adaptado de Wigglesworth J, Singer D: Textbook of fetal and perinatal pathology, London, 1991, Blackwell Scientific.)

O segundo estágio de trabalho (**estágio de expulsão**) começa com a dilatação completa do colo do útero e termina com a passagem do bebê pelo canal de nascimento. Durante

este estágio, que normalmente dura de 30 a 60 minutos, dependendo do número de partos anteriores da mãe, a criança ainda depende do funcionamento de uma circulação umbilical para sua sobrevivência.

O terceiro estágio de trabalho de parto (**estágio placentário**) representa o período entre a entrega da criança e a expulsão da placenta. Normalmente, o cordão umbilical é cortado poucos minutos depois do parto, e a criança deve, então, adaptar-se rapidamente à vida independente. Durante os próximos 15 a 30 minutos, as contrações contínuas do útero separam a decídua materna da placenta fetal, sendo esta expulsa intacta. Após a expulsão da placenta, uma grande hemorragia das artérias espiraladas uterinas é impedida, naturalmente pela contração contínua do miométrio. Na prática clínica atual, o terceiro estágio é normalmente abreviado pela injeção intramuscular de oxitocina sintética e pela manipulação externa do útero para reduzir a quantidade de perda de sangue uterino.

Os mecanismos subjacentes à iniciação e progressão do parto em seres humanos permanecem muito mal compreendidos, apesar dos consideráveis progressos feitos na descoberta de estímulos para o parto em certos animais domésticos. Em ovinos, o parto é iniciado por um aumento acentuado na concentração de cortisol no sangue fetal. Como resultado, a atividade das enzimas placentárias se altera, provocando uma conversão da síntese de progesterona placentária em síntese de estrogênio. Este aumento nos níveis de estrogênio estimula a formação e liberação de prostaglandina $F_{2\alpha}$.

Nos seres humanos, há uma dependência menor da atividade do eixo hipófise-córtex da adrenal para o início do parto. Investigações mais recentes em embriões de primatas têm sugerido que o hormônio liberador de corticotropina (CRH), que é normalmente liberado pelo hipotálamo, é produzido em quantidade significativa pela placenta, a partir de 12 semanas de gravidez (**Fig. 18.17**). Alguns dos CRHs placentários estimulam a adeno-hipófise fetal para liberar ACTH. O ACTH estimula o córtex da adrenal para produzir o cortisol, que é necessário para muitos processos de maturação do feto (ver **Quadro 18.2**). Entretanto, muitos dos CRHs atuam diretamente sobre o córtex da adrenal do feto e o estimulam para produzir sulfato de de-hidroepiandrosterona, que a placenta utiliza diretamente como substrato para a síntese de estrogênio.

Quadro 18.3 Usos da Ultrassonografia durante a Gravidez

1. Estimativa da vida fetal
2. Confirmação de fetos múltiplos
3. Diagnóstico de anormalidades placentárias, incluindo mola hidatiforme
4. Localização da placenta na suspeita de placenta prévia
5. Diagnóstico de gravidez ectópica
6. Documentação do desenvolvimento folicular
7. Complementar aos procedimentos clínicos (p. ex., amniocentese, amostragem de vilosidades coriônicas, transfusão intrauterina, procedimentos cirúrgicos intrauterinos)
8. Detecção de malformações congênitas fetais
9. Detecção de anomalias uterinas maternas

10. Detecção de oligo-hidrânio ou poli-hidrânio
11. Confirmação de morte fetal
12. Confirmação da posição fetal

Quadro 18.4 Condições Fetais Tratáveis *in utero*

Tratamento Cirúrgico

1. Obstrução urinária (válvula da uretra)
2. Hérnia diafragmática
3. Teratoma sacrococcígeo
4. Quilotórax
5. Malformação adenomatoide cística do pulmão
6. Síndrome da transfusão feto-fetal
7. Hidrocefalia causada por estenose do aqueduto
8. Bloqueio cardíaco completo
9. Espinha bífida

Tratamento Médico

1. Eritroblastose fetal
2. Hiperplasia adrenal
3. Hipertireoidismo e hipotireoidismo
4. Arritmias fetais
5. Diabetes
6. Agamaglobulinemia
7. Distúrbios metabólicos responsivos à vitamina
8. Púrpura trombocitopênica idiopática

Correlação clínica 18.1 Estudo Clínico e Manipulação do Feto

Novas técnicas de imagem e diagnóstico têm revolucionado o estudo dos fetos vivos. Muitas malformações congênitas podem ser diagnosticadas *in utero* com precisão. Com base nesta informação, o cirurgião pode tratar algumas malformações congênitas através da cirurgia fetal com muito mais eficiência do que pela cirurgia tradicional em bebês ou crianças mais velhas.

Procedimentos Diagnósticos Fetais

Técnicas de Imagem

Devido à sua segurança, ao custo e à capacidade de observar o feto em tempo real, a **ultrassonografia** é atualmente a técnica de imagem obstétrica mais utilizada (**Fig. 18.11** e **18.12**). Ela é útil no diagnóstico simples de anomalias estruturais, podendo ser utilizada em tempo real para orientar procedimentos invasivos fetais, como a coleta de amostra de

vilosidades coriônicas e transfusões intrauterinas. As principais utilizações da ultrassonografia estão resumidas no **Quadro 18.3**.

As radiografias convencionais continuam a ser usadas em certas circunstâncias, mas em consequência dos potenciais danos da radiação para as gônadas fetais e maternas, a sua utilização é agora menos comum. O uso das radiografias é limitado pela sua incapacidade de discriminar os detalhes dos tecidos moles, incluindo os componentes cartilaginosos do esqueleto. Através da injeção de substâncias radiopacas na cavidade amniótica (**amniografia, fetografia**), os clínicos podem obter contornos do feto e da cavidade amniótica. Outras técnicas de imagem, como a **ressonância magnética, tomografia computadorizada** e a **xeroradiografia** produzem imagens úteis do feto, mas sua utilização é limitada devido a fatores como custo e disponibilidade (**Fig. 18.13 e 18.14**).

A **fetoscopia** é a visualização direta do feto através de um tubo introduzido na cavidade amniótica. Isto é realizado principalmente através da utilização da tecnologia de fibra óptica. Por causa do risco de aborto espontâneo e infecções, esta técnica não é empregada para fins diagnósticos, mas como um auxílio para procedimentos de amostragem intrauterinos. Seu uso vem sendo largamente substituído por outras técnicas que dependem da orientação ultrassonográfica.

Técnicas de Amostragem

A técnica de amostragem clássica é a **amniocentese**, que envolve a inserção de uma agulha no interior do saco amniótico e remoção de uma pequena quantidade de fluido amniótico para análise. A amniocentese não é normalmente realizada antes de 13 semanas de gestação por causa da quantidade relativamente pequena de fluido amniótico.

A amniocentese foi originalmente empregada para detectar anomalias cromossômicas (p. ex., síndrome de Down) em células fetais encontradas no fluido amniótico e na determinação dos níveis de **α -fetoproteína**, um marcador de defeitos de fechamento do tubo neural e algumas outras malformações. A análise das células fetais no fluido amniótico também constitui a base para determinar o sexo do embrião. Isto é tipicamente conseguido pela utilização de um corante fluorescente que cora intensamente o cromossomo Y. Atualmente, vários procedimentos analíticos sobre o fluido amniótico e as células cultivadas a partir do fluido são utilizados para detectar muitos defeitos enzimáticos e bioquímicos em embriões e monitorar o estado do feto.

Outra técnica diagnóstica amplamente empregada é a **amostragem das vilosidades coriônicas**. Nesta técnica, a ultrassonografia é utilizada como uma guia para a inserção da agulha de biópsia na placenta, de onde uma pequena amostra das vilosidades é removida para fins diagnósticos. Esta técnica é normalmente usada em períodos anteriores (6 a 9 semanas) aos do uso da amniocentese.

Com a sofisticação cada vez maior das técnicas de imagem do feto, especialmente a ultrassonografia, a amostragem direta de tecidos fetais tornou-se possível. A coleta de amostras de sangue fetal, com a orientação da ultrassonografia, principalmente a partir dos vasos umbilicais, agora é comum para o diagnóstico de condições hereditárias e

patológicas, como as imunodeficiências, defeitos de coagulação, anormalidades das hemoglobinas e infecções fetais. É também possível obter amostras de biópsia de pele fetal e mesmo do fígado fetal para detectar anormalidades órgão-específicas.

Manipulações Terapêuticas no Feto

Algumas condições são mais adequadamente tratadas no período fetal do que depois do nascimento (**Quadro 18.4**). Em alguns casos envolvendo bloqueio, danos estruturais graves para o feto podem ser prevenidos. Em outros casos, o acúmulo de produtos residuais tóxicos pode ser reduzido. O reconhecimento de que a cirurgia fetal produz resultados essencialmente livres de cicatrizes tem estimulado alguns cirurgiões a considerar a cirurgia corretiva *in utero*, ao invés de esperar até depois do nascimento.

Shunts fetais podem ser aplicados para corrigir condições específicas nas quais um grande dano permanente resultaria antes da hora do nascimento. Uma destas situações ocorre quando se realiza um *shunt* na bexiga urinária para aliviar a pressão e subsequentes danos renais causados pela obstrução anatômica do trato urinário inferior. A **Figura 18.15** mostra a consequência da falta de tratamento de uma placa cloacal persistente, que resulta em **megacistite** (bexiga aumentada). Os *shunts* fetais também têm sido utilizados em tentativas para aliviar as pressões cefalorraquidianas que resultam em hidrocefalia (ver **Fig. 11.38**), mas os resultados destes procedimentos têm sido equivocados.

As **transfusões sanguíneas fetais** são utilizadas para o tratamento da anemia fetal e na eritroblastose fetal grave (ver **Capítulo 7**). No início, o sangue era introduzido por via intraperitoneal. Com a crescente sofisticação das técnicas de coleta de sangue do cordão umbilical, as transfusões intravasculares diretas são agora possíveis.

A **cirurgia fetal aberta** pode agora ser realizada, graças aos procedimentos diagnósticos que permitem uma avaliação precisa da condição do feto. Este ainda é um procedimento novo e altamente experimental, e sua aplicação tem se limitado aos casos de anomalias fetais que causariam graves danos ao feto se deixadas sem correção até depois do nascimento. Atualmente, as principais indicações para a cirurgia fetal aberta são bloqueio do trato urinário, hérnia diafragmática em estado grave e alguns casos de hidrocefalia. A cirurgia fetal também acarreta um risco para a mãe, e a conveniência deste procedimento deve ser cuidadosamente considerada. Com as futuras melhoras nos procedimentos, a correção de outras malformações no útero, como lábio leporino e fenda palatina ou deformidades dos membros, pode tornar-se possível.

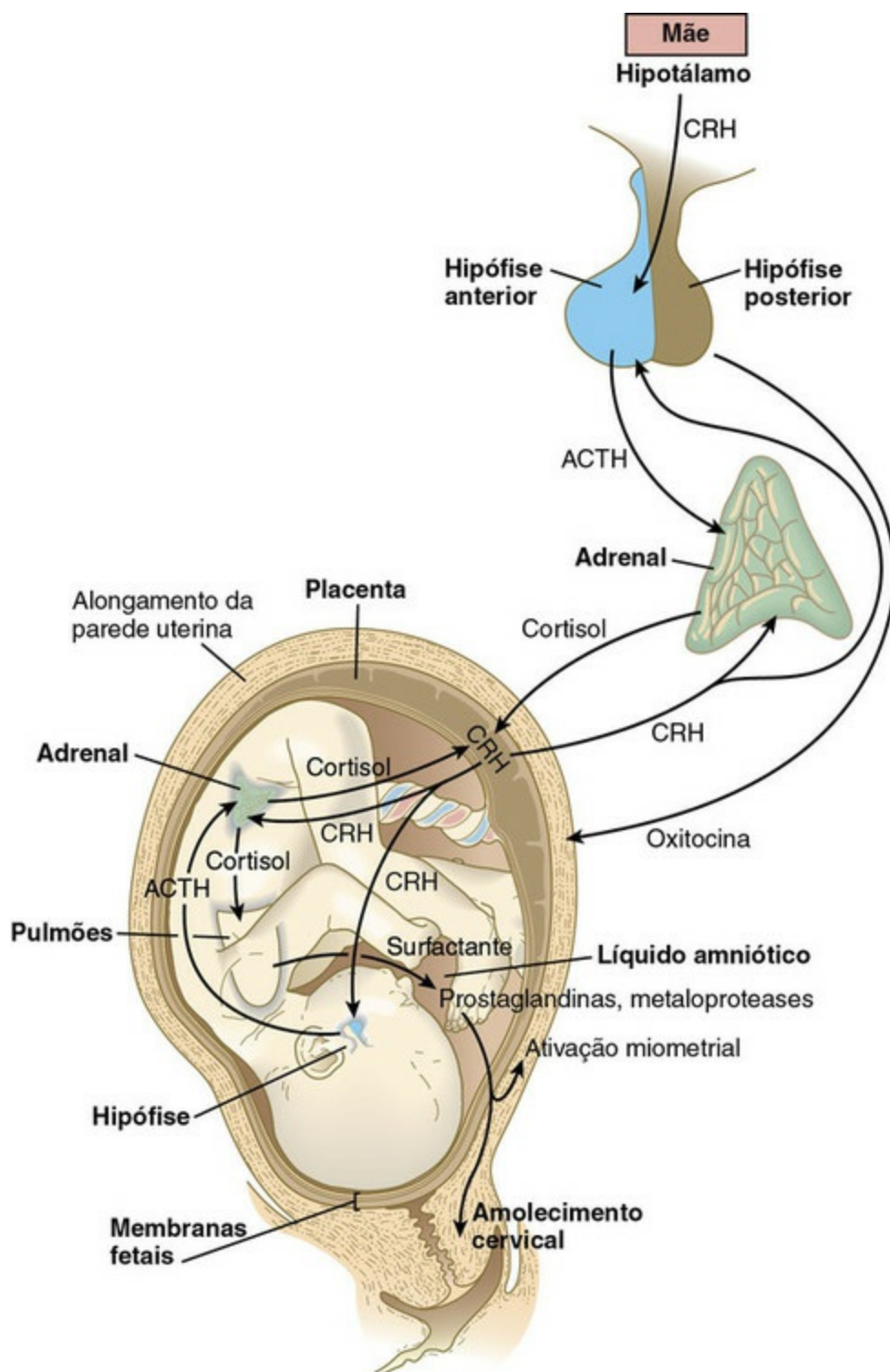


FIG. 18.17 Fatores envolvidos na iniciação do parto.
ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; CRH, hormônio liberador de corticotropina.

Altos níveis de **estrogênio**, acompanhados por níveis reduzidos de progesterona, durante o final da gravidez inclinam a balança a favor do parto, mas a natureza exata do gatilho para o parto ainda é obscura. A progesterona, como o próprio nome indica, atua para manter a gravidez; quantidades crescentes de estrogênio preparam os tecidos reprodutivos da mulher para o parto. O estrogênio estimula a produção de **conexinas**, que formam junções que ligam os músculos lisos do útero uns aos outros eletricamente. Estimula também as células dos músculos lisos uterinos para produzirem receptores de oxitocina, um estímulo importante para a contração da musculatura lisa durante o parto. O estrogênio, através da promoção da ação de prostaglandinas, estimula a degradação

das fibras de colágeno no colo do útero para torná-las flexíveis o suficiente para se expandir e acomodar o feto durante o parto.

A produção de CRH pela placenta ajuda a explicar como um feto com hipoplasia da hipófise ou da adrenal, ou até mesmo em casos de anencefalia, chega a termo no prazo normal. O trabalho de parto espontâneo ocorre em casos de hipoplasia da hipófise ou da adrenal ou mesmo nas anencefalias do feto, mas a duração do parto é, caracteristicamente, bem maior que o normal. Como em ovelhas, a liberação local de prostaglandina E_2 e $F_{2\alpha}$ pode ser importante na iniciação do trabalho de parto em humanos. Em casos raros de gêmeos humanos implantados em diferentes cornos de um útero duplo, um membro do par pode não nascer até vários dias ou mesmo semanas depois do primeiro gêmeo nascer.

Adaptações para a Vida Pós-Natal

Quando o cordão umbilical é apertado após o nascimento, o neonato, de repente, é lançado para uma existência totalmente independente. Os sistemas respiratório e cardiovascular devem quase instantaneamente assumir um tipo e nível de função bem diferente daquele da vida fetal. Em questão de horas ou dias após o nascimento, o sistema digestório, o sistema imunológico e os órgãos sensoriais também devem se adaptar a um ambiente muito mais complexo.

Alterações Circulatórias ao Nascimento

Dois grandes eventos conduzem as adaptações funcionais do sistema circulatório no momento do nascimento. O primeiro é o corte do cordão umbilical, e o segundo compreende as alterações nos pulmões após os primeiros movimentos respiratórios do recém-nascido. Estes eventos estimulam uma série de mudanças radicais que não somente mudam o equilíbrio circulatório, mas também resultam em grandes transformações estruturais do sistema circulatório do lactente.

O corte do cordão umbilical resulta em uma cessação imediata da entrada do sangue no corpo através da veia umbilical. O maior fluxo de sangue pelo duto venoso é eliminado, e a quantidade de sangue que entra no átrio direito através da veia cava inferior é grandemente reduzida. A consequência desta atividade é uma redução do fluxo de sangue que era diretamente desviado do átrio direito para o átrio esquerdo através do forame oval durante a vida fetal.

Depois de apenas algumas respirações, o leito circulatório pulmonar expande-se e pode acomodar um fluxo sanguíneo muito maior do que durante o período fetal. As consequências destas alterações são uma redução do fluxo de sangue através do duto arterioso e correspondentemente um maior retorno sanguíneo para dentro do átrio esquerdo pelas vias das veias pulmonares. Em poucos minutos após o nascimento, o duto arterioso sofre um fechamento reflexo. Este *shunt*, que na vida pré-natal é mantido aberto ativamente através da ação da **prostaglandina E₂**, contrai-se rapidamente após o aumento da concentração de oxigênio no sangue. O mecanismo para esta constrição parece envolver a ação do citocromo P450, mas a maneira que isto se traduz na contração da musculatura lisa dos dutos não é clara. Logo após o nascimento, as plaquetas formam um tampão que sela o lúmen do duto arterioso reduzido. O principal tecido envolvido no fechamento do duto é o músculo liso; o desvio também experimenta um colapso das fibras elásticas e um engrossamento da camada íntima interna. Embora o fechamento inicial do duto arterioso seja baseado em um mecanismo reflexo, ao longo das semanas seguintes é seguido por uma fase de fechamento anatômico, durante a qual a morte celular e a proliferação de tecido conjuntivo se combinam para reduzir o duto a um cordão fibroso.

Devido ao fechamento do duto arterioso, o aumento do fluxo venoso pulmonar e uma perda de 25% a 50% da vascularização periférica (circulação placentária), quando o

cordão umbilical é cortado, a pressão sanguínea no átrio esquerdo torna-se ligeiramente aumentada em relação àquela no átrio direito. Este aumento leva a um fechamento fisiológico do *shunt* interatrial, fazendo com que todo sangue que entra no átrio direito desemboque no ventrículo direito (**Fig. 18.18**). O fechamento estrutural da válvula no forame oval é prolongado, ocorrendo ao longo de vários meses após o nascimento. Antes de sua completa obliteração estrutural, a válvula interatrial possui a propriedade de “permeabilidade à sonda”, que permite que um cateter seja introduzido no interior do átrio direito e passe livremente pelo forame oval para atingir o átrio esquerdo. Com o avanço da fusão estrutural da válvula para o septo interatrial, a propriedade da permeabilidade à sonda é gradualmente reduzida e, finalmente, desaparece. Em aproximadamente 20% dos indivíduos, o fechamento da válvula estrutural interatrial não se completa, conduzindo à condição, normalmente assintomática, do **forame oval patente**.

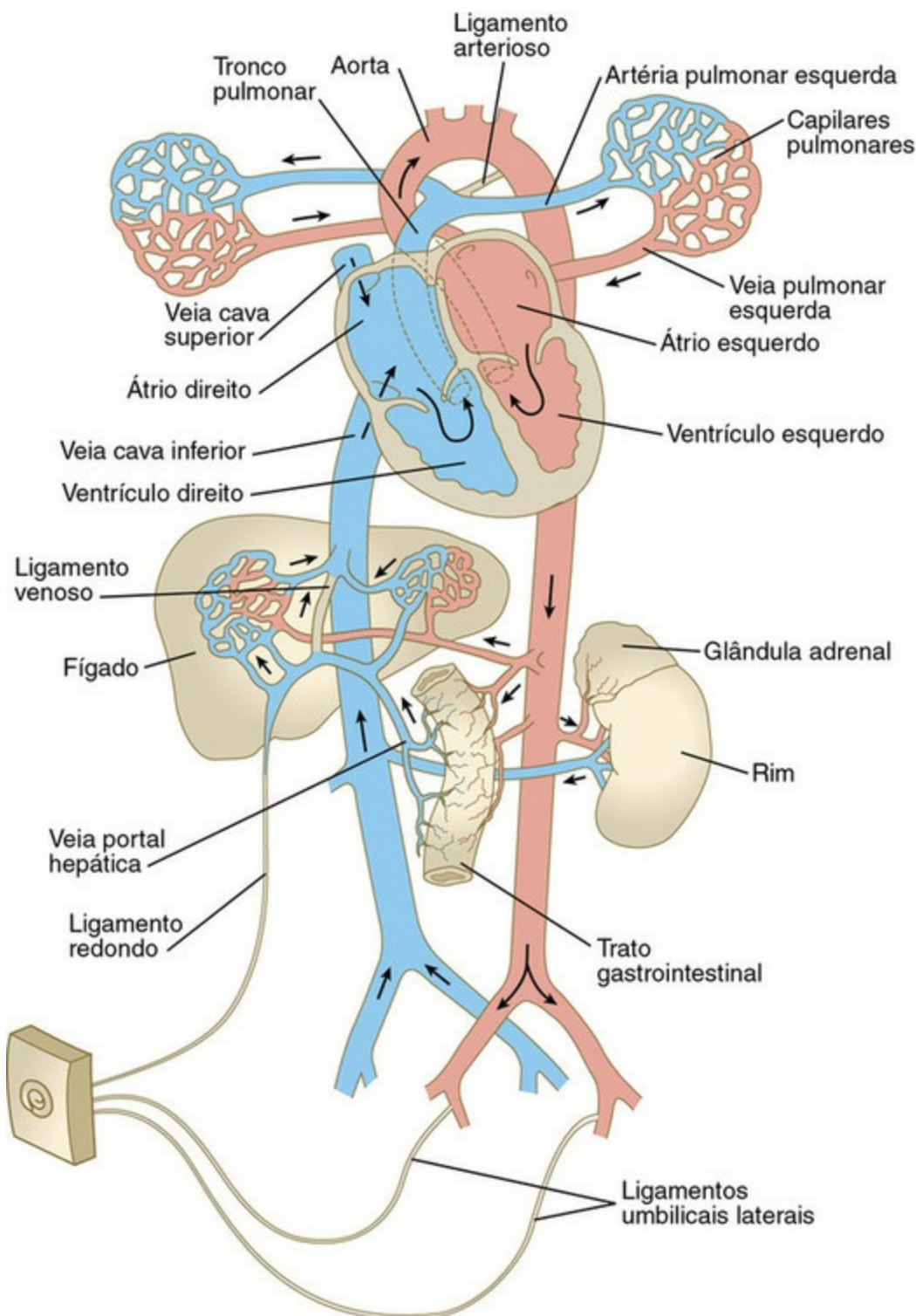


FIG. 18.18 Circulação pós-natal mostrando a localização de remanescentes dos vasos embrionários.

Embora o duto venoso também perca a sua permeabilidade após o nascimento, o seu fechamento é mais prolongado que o do duto arterioso. O tecido da parede do duto venoso não responde tanto ao aumento da saturação de oxigênio no sangue quanto o da parede do duto arterioso.

Após o padrão circulatório pós-natal estar totalmente estabelecido, os vasos ou *shunts* obliterados que constituíam canais circulatórios importantes no feto são substituídos por faixas de tecido conjuntivo, formando ligamentos, ou são representados por vasos relativamente menores (ver [Fig. 18.18](#); [Fig. 18.19](#)). Estas alterações estão resumidas na [Tabela 18.1](#). No início da vida pós-natal, a veia umbilical pode ainda ser utilizada para

transfusões (em casos de doença hemolítica resultantes da eritroblastose fetal), antes de seu lúmen tornar-se obliterado.

Tabela 18.1
Derivados Pós-Natais de *Shunts* ou de Vasos Circulatórios Pré-Natais

Estrutura Pré-Natal	Derivado Pós-Natal
Duto arterioso	Ligamento arterioso
Duto venoso	Ligamento venoso
<i>Shunt</i> interatrial	Septo interatrial
Veia umbilical	Ligamento redondo
Artérias umbilicais	Segmentos distais, ligamentos umbilicais laterais; segmentos proximais, artérias vesicais superiores

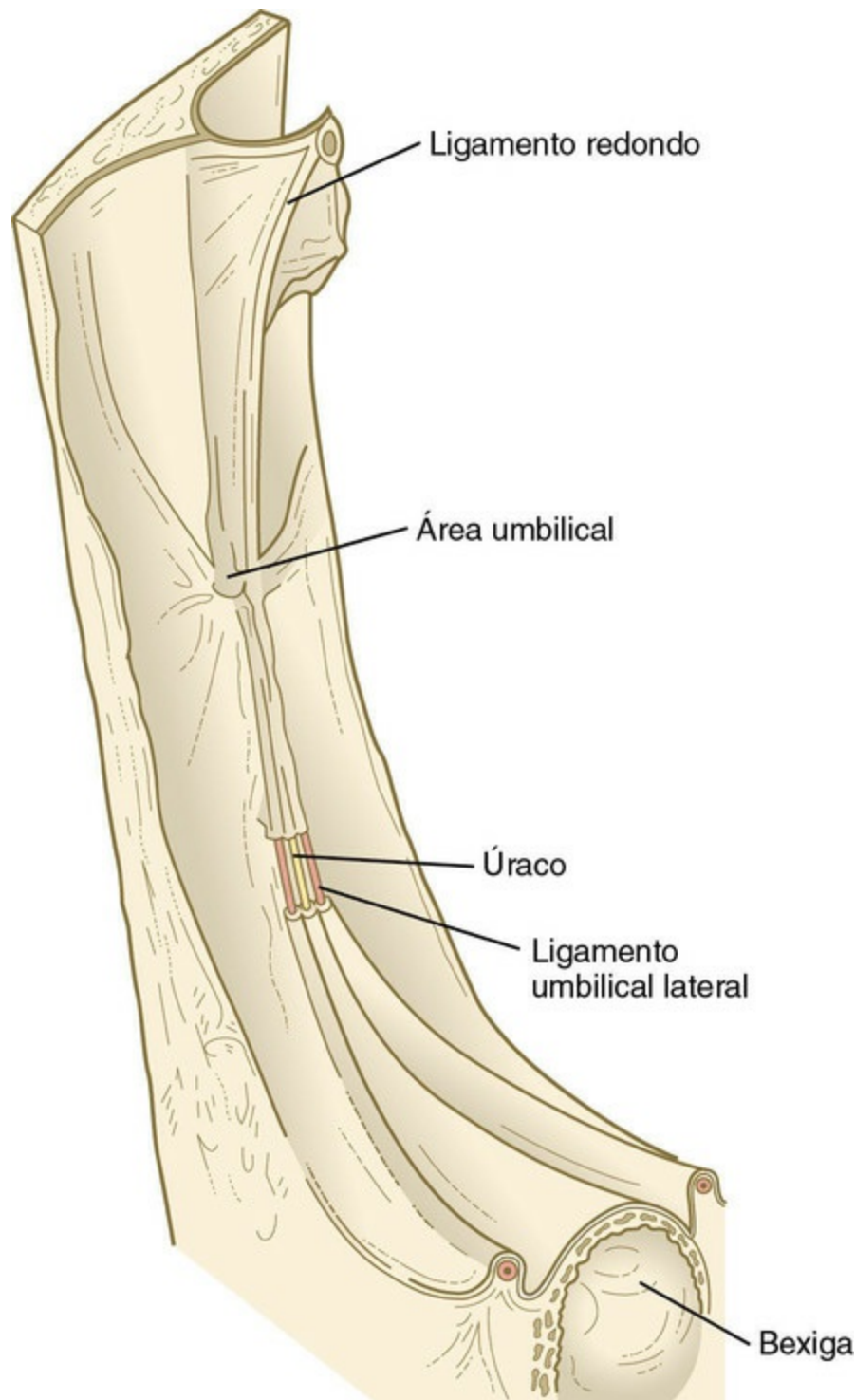


FIG. 18.19 Vista posterior da região umbilical da parede abdominal mostrando as duas artérias umbilicais obliteradas flanqueando o úraco que vai da bexiga até o umbigo. O cordão único no topo é o ligamento redondo (remanescente da veia umbilical) que se estende do umbigo ao fígado.

Respiração Pulmonar no Período Perinatal

Imediatamente após o nascimento, a criança deve começar a respirar regular e eficazmente com os pulmões para sobreviver. Os primeiros movimentos respiratórios são difíceis, porque os pulmões estão preenchidos por fluidos, e os alvéolos estão colapsados no momento do nascimento. Em uma base puramente mecânica, a respiração do ar é facilitada por um diâmetro proporcionalmente grande da traqueia e grandes vias aéreas. O grande diâmetro reduz a resistência ao fluxo de ar, o que seria intransponível caso

estas passagens fossem proporcionalmente tão pequenas quanto os pulmões.

Pouco antes do nascimento, o aumento dos níveis de **vasopressina arginina** e **adrenalina** suprimem a secreção dos fluidos pulmonares do feto e estimulam a sua reabsorção pelas células epiteliais pulmonares. Ao nascimento, os pulmões contêm cerca de 50 mL de fluido alveolar, que deve ser removido para uma respiração de ar adequada. Aproximadamente metade deste volume entra no sistema linfático. Do restante, talvez metade seja expelido durante o parto. O restante entra na corrente sanguínea.

Os sacos alveolares dos pulmões começam a inflar na primeira inspiração. O surfactante pulmonar, que foi secretado em quantidades crescentes durante as últimas semanas de uma gravidez a termo, reduz a tensão superficial que estaria presente na interface ar-fluido das superfícies alveolares e facilita a inflação dos pulmões. Com a entrada de ar nos pulmões, a vascularização pulmonar abre-se, permitindo que um fluxo sanguíneo bastante aumentado atravesse os pulmões. Este aumento no fluxo resulta em uma elevação na saturação de oxigênio do sangue; a cor dos recém-nascidos caucasianos muda de um roxo-ecuro para rosa.

Os movimentos respiratórios do feto são intermitentes e irregulares, mesmo após o nascimento. Muitos fatores podem afetar a frequência respiratória, mas os fatores responsáveis pela transição de intermitente à respiração regular continuam a ser mal compreendidos. Fatores como frio, toque, estímulos químicos, padrões de sono e sinais provenientes da carótida e corpos aórticos têm sido implicados. Durante os períodos de vigília, a respiração dos neonatos logo se estabiliza, mas por várias semanas após o nascimento, curtos períodos de apneia (5 a 10 segundos) são comuns durante o sono REM.

Panorama Geral

A história do desenvolvimento pré-natal é complexa, mas fascinante. Muitas generalizações podem ser extraídas a partir do estudo da embriologia, mas um tema dominante é o da coordenação global de um grande número de processos integrativos bastante complexos que variam desde a tradução das informações codificadas nos genes estruturais, como os genes contendo homeobox, à influência de fatores físicos, como pressão e tensão, sobre a forma e função de embrião em desenvolvimento.

Às vezes, as coisas dão errado. Estudos de abortos espontâneos mostraram que a natureza oferece um mecanismo de triagem que elimina muitos dos embriões menos capacitados para um desenvolvimento normal ou para a sobrevivência independente. A simples substituição de uma base do DNA de um embrião pode produzir um defeito que pode ser somente localizado ou ter profundas consequências no desenvolvimento de uma variedade de sistemas.

Com um conhecimento cada vez maior sobre os mecanismos moleculares e celulares subjacentes ao desenvolvimento normal e anormal, e com uma tecnologia cada vez mais sofisticada, cientistas biomédicos e médicos podem manipular o embrião de maneiras inimagináveis até pouco tempo atrás. É uma época excitante que está aumentando rapidamente em complexidade tecnológica e incerta em muitos aspectos sociais e éticos. Tem também um impacto econômico difícil de ser previsto.

Caso Clínico

Um exame de ultrassom de rotina de uma mulher em seu oitavo mês de gravidez mostrou um inchaço no abdome do feto. A repetição do exame, uma semana mais tarde, mostrou maior progressão da dilatação. A mulher é encaminhada a um centro médico acadêmico e fica sabendo que sem uma cirurgia intrauterina haveria uma grande chance de o feto sofrer alterações patológicas irreversíveis antes do nascimento. Ela é informada que nesta condição a cirurgia fetal tem produzido um bom histórico de sucesso. A partir deste caso clínico, qual é o tipo de condição provável, e qual seria a natureza do procedimento cirúrgico?

Resumo

- O período fetal é caracterizado por um crescimento intenso no comprimento e na massa do embrião. Com o tempo, o tronco cresce relativamente mais rápido do que a cabeça, e mais tarde, os membros mostram um maior crescimento. O feto inicial é magro devido à ausência de gordura subcutânea. Por volta da metade da gravidez, a gordura subcutânea é depositada.
- Com 5 semanas de gestação, o coração apresenta 100 batimentos/minuto; o coração aumenta a frequência para 160 batimentos/minutos na oitava semana e diminui ligeiramente durante o resto da gravidez. Algumas diferenças fisiológicas do coração fetal podem ser explicadas pela presença de isoenzimas fetais nos músculos cardíacos. A permeabilidade do duto arterioso no feto é mantida ativamente através das ações da prostaglandina E_2 .
- Os pulmões fetais estão cheios de fluidos, mas devem estar preparados para a função respiratória completa momentos depois do nascimento. O feto começa a executar movimentos respiratórios antecipados desde que chega às 11 semanas. A respiração fetal é afetada pelas condições fisiológicas maternas, como a alimentação e o tabagismo. O crescimento desproporcional do diâmetro das vias aéreas superiores é importante para permitir que um recém-nascido realize sua primeira respiração. A secreção de surfactante pulmonar começa por volta das 24 semanas, mas grandes quantidades só serão sintetizadas quando faltarem poucas semanas para o nascimento. Os lactentes prematuros com deficiência do surfactante pulmonar frequentemente apresentam a síndrome da dificuldade respiratória.
- Os movimentos fetais começam por volta de 7 semanas e meia e aumentam em complexidade posteriormente. O amadurecimento dos movimentos fetais espelha o amadurecimento estrutural e funcional do sistema nervoso. Os ritmos diurnos da atividade fetal aparecem entre 20 e 22 semanas. O feto apresenta períodos alternados de sono e vigília. Quando quase a termo, o feto responde a estímulos vibroacústicos, e com 30 semanas, pode ser provocado o reflexo pupilar à luz.
- O trato digestório fetal não é funcional no sentido usual, mas ocorre o amadurecimento dos sistemas enzimáticos para a digestão e absorção. Os movimentos rítmicos espontâneos do intestino delgado começam por volta de 7 semanas. O mecônio começa a encher o trato intestinal inferior por volta da metade da gravidez. Quando a termo, o feto normalmente engole mais de meio litro de líquido amniótico por dia.
- Os rins fetais produzem pequenas quantidades de urina diluída. As glândulas endócrinas fetais produzem pequenas quantidades de hormônios que podem ser demonstrados histoquimicamente no tecido glandular no início do período fetal, mas passam vários meses antes que estes mesmos hormônios possam ser medidos no sangue. O córtex da adrenal do feto é muito grande e produz de 100 a 200 mg por dia de esteroides. As funções exatas da glândula da adrenal no feto são mal compreendidas, mas o cortisol fetal parece preparar certos sistemas de órgãos para a

transição a uma vida independente após o nascimento. A placenta continua a produzir uma variedade de hormônios durante a maior parte da gravidez.

Muitas novas técnicas de diagnóstico têm melhorado consideravelmente o acesso ao feto. Dentre as técnicas de imagem, a ultrassonografia emergiu como a mais amplamente utilizada na obstetrícia. Através de técnicas de amostragem, como a amniocentese e a biópsia de vilosidades coriônicas, é possível remover, para análise, fluidos e células do embrião ou do feto. Estas técnicas permitem certas manipulações sobre o feto (p. ex., transfusões de sangue fetal, cirurgia fetal para determinadas anomalias).

O parto ocorre em três estágios de trabalho. O primeiro é o estágio da dilatação, que culmina com a supressão do colo do útero. O segundo estágio vai até a expulsão do lactente. O terceiro estágio representa o período entre a entrega da criança e a expulsão da placenta. Os mecanismos subjacentes à iniciação do parto em humanos permanecem mal compreendidos.

Após o nascimento e o corte do cordão umbilical, um recém-nascido deve adaptar-se rapidamente a uma existência independente em termos de respiração e de função cardíaca. Depois das primeiras respirações e corte do cordão umbilical, a circulação pulmonar se abre. Em resposta a um aumento do fluxo para o átrio esquerdo, o *shunt* interatrial sofre um fechamento fisiológico, e o duto arterioso sofre um fechamento reflexo. O fechamento do duto venoso no fígado é mais prolongado.

Questões de Revisão

1. O ligamento redondo é o remanescente pós-natal do(a):
 - A Duto arterioso
 - B Duto venoso
 - C Veia umbilical
 - D Artéria umbilical
 - E Úraco
2. A produção insuficiente de qual das seguintes substâncias é uma das principais causas da baixa viabilidade dos recém-nascidos com 24 a 26 semanas após a concepção?
 - A Surfactante pulmonar
 - B α -Fetoproteína
 - C Mecônio
 - D Lanugem
 - E Urina
3. Mecônio é formado no feto no(s):
 - A Fígado
 - B Íleo
 - C Pulmões
 - D Líquido amniótico
 - E Rins
4. Qual o órgão que é muito maior no feto do que é logo após o nascimento?
 - A Rins
 - B Coração
 - C Fígado
 - D Bexiga urinária
 - E Glândula adrenal
5. Os primeiros movimentos fetais normalmente podem ser detectados pelo ultrassom em quantas semanas?
 - A 6
 - B 8

C 10

D 12

E 14

6. Qual vaso sanguíneo é normalmente utilizado para as transfusões em recém-nascidos?

A Artéria umbilical

B Veia jugular

C Artéria femoral

D Veia umbilical

E Nenhuma das alternativas acima

7. Um bebê prematuro desenvolve dificuldade para respirar e morre dentro de poucos dias. Qual é a causa provável?

8. Uma condição rara que pode persistir na vida adulta é a *caput medusae* (“Cabeça de medusa”), na qual um anel vascular escuro com radiações irregulares aparece em torno do umbigo com a distensão do abdome. Qual é a base embriológica para esta condição?

9. Uma mulher grávida normalmente sente os primeiros movimentos fetais por volta de 15 semanas de gravidez. Os movimentos tornam-se mais perceptíveis durante as semanas subsequentes, mas frequentemente são reduzidos durante as últimas duas semanas antes do parto. Qual é a explicação para este fato?

10. Liste alguns avanços médicos que permitiram a cirurgia fetal se tornar uma realidade.

Referências

- Avery, M. E., Wang, N.-S., Taeusch, H. W. The lung of the newborn infant. *Sci Am.* 1973; 228:75–85.
- Barclay, A. E., Franklin, K. J., Prichard, M. M.L. *The foetal circulation and cardiovascular system, and the changes that they undergo at birth.* Oxford: Blackwell Scientific; 1944.
- Barcroft, J. *Researches on prenatal life; vol 1.* Blackwell Scientific, Oxford, 1946.
- Barron, D. H. The changes in the fetal circulation at birth. *Physiol Rev.* 1944; 24:277–295.
- Beeshay, V. E., Carr, B. R., Rainey, W. E. The human fetal adrenal gland, corticotropin-releasing hormone, and parturition. *Semin Reprod Med.* 2007; 25:14–20.
- Bowerman, R. A. *Atlas of normal fetal ultrasonographic anatomy*, ed 2. St. Louis: Mosby; 1992.
- Busnel, M. C., Granier-Deferre, C., LeCanuet, J. P. Fetal audition. *Ann N Y Acad Sci.* 1992; 662:118–134.
- Chaoui, R. Coronary arteries in fetal life: physiology, malformations and the “heart-sparing effect”. *Acta Paediatr Suppl.* 2004; 446:6–12.
- Coceani, F., Olley, P. M. The control of cardiovascular shunts in the fetal and perinatal period. *Can J Physiol Pharmacol.* 1988; 66:1129–1134.
- Cook, A. C., Yates, R. W., Anderson, R. H. Normal and abnormal fetal cardiac anatomy. *Prenat Diagn.* 2004; 24:1032–1048.
- Dawes, G. S. The development of fetal behavioural patterns. *Can J Physiol Pharmacol.* 1988; 66:541–548.
- Duenhoelter, J. H., Pritchard, J. A. Fetal respiration. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 129:326–338.
- Fortin, G., Thoby-Brisson, M. Embryonic emergence of the respiratory rhythm generator. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009; 168:86–91.
- Fuse, Y. Development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in humans. *Reprod Fertil Dev.* 1996; 8:1–21.
- Gnanalingham, M. G., et al. Developmental regulation of the lung in preparation for life after birth: hormonal and nutritional manipulation of local glucocorticoid action and uncoupling protein-2. *J Endocrinol.* 2006; 188:375–386.
- Grenache, D. G., Gronowski, A. M. Fetal lung maturity. *Clin Biochem.* 2006; 39:1–10.
- Groenman, F., Unger, S., Post, M. The molecular basis for abnormal human lung development. *Biol Neonate.* 2005; 87:164–177.
- Harding R., Bocking A.D., eds. *Fetal growth and development.* Cambridge: Cambridge University Press, 2001.
- Hooker, D. *The prenatal origin of behavior.* Lawrence, Kan: University of Kansas Press; 1952.
- Hooper, S. B., Harding, R. Fetal lung liquid: a major determinant of the growth and functional development of the fetal lung. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1995; 22:235–247.

- Inanlou, M. R., Baguma-Nibasheka, M., Kablar, B. The role of fetal breathing-like movements in lung organogenesis. *Histol Histopathol.* 2005; 20:1261–1266.
- Jones C.T., Nathanielsz P.W., eds. The physiological development of the fetus and newborn,. London: Academic Press, 1985.
- Kline, R. M. Whose blood is it, anyway? *Sci Am.* 2001; 284:42–49.
- Lagercrantz, H., Slotkin, T. A. The “stress” of being born. *Sci Am.* 1986; 254:100–107.
- Larsen, T., et al. Normal fetal growth evaluated by longitudinal ultrasound examinations. *Early Hum Dev.* 1990; 24:37–45.
- Lee, A. J., et al. Fetal pain: a systematic multidisciplinary review of the evidence. *JAMA.* 2005; 294:947–954.
- Liu, M., et al. Stimulation of fetal rat lung cell proliferation in vitro by mechanical stretch. *Am J Physiol.* 1992; 263:L376–L383.
- Malendowicz, L. K. 100th anniversary of the discovery of the human adrenal fetal zone by Stella Starkel and Leslaw Wegrzyowski: how far have we come? *Folia Histochem Cytobiol.* 2010; 48:491–506.
- Manning, F. A. Fetal breathing movements. *Postgrad Med.* 1977; 61:116–122.
- Maritz, G. S., Morley, C. J., Harding, R. Early developmental origins of impaired lung structure and function. *Early Hum Dev.* 2005; 81:763–771.
- McArdle, H. J., Ashworth, C. J. Micronutrients in fetal growth and development. *Br Med Bull.* 1999; 55:499–510.
- Mellor, D. J., et al. The importance of “awareness” for understanding fetal pain. *Brain Res Rev.* 2005; 49:455–471.
- Naeye, R. L. *Disorders of the placenta, fetus, and neonate: diagnosis and clinical significance.* St. Louis: Mosby; 1992.
- Nyberg, D. A., Mahony, B. S., Pretorius, D. H. *Diagnostic ultrasound of fetal anomalies: text and atlas.* St. Louis: Mosby; 1990.
- Polin, R.A., Fox, W.W., eds. Fetal and neonatal physiology; 1 and 2. Saunders, Philadelphia, 1992.
- Prechtl, H. F.R. Fetal behavior. In: Hill A., Volpe J., eds. *Fetal neurology.* New York: Raven Press; 1989:1–16.
- Rigatto, H. Control of breathing in fetal life and onset and control of breathing in the neonate. In: Polin, R., Fox, W., eds. *Fetal and neonatal physiology*, vol 1. Philadelphia: Saunders; 1992:790–801.
- Sase, M., et al. Gastric emptying cycles in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193:1000–1004.
- Smith, B. R. Visualizing human embryos. *Sci Am.* 1999; 280:76–81.
- Smith, R. Parturition. *N Engl J Med.* 2007; 356:271–283.
- Smith, R. The timing of birth. *Sci Am.* 1999; 280:68–75.
- St. John Sutton, M., Gill, T., Plappert, T. Functional anatomic development in the fetal heart. In: Polin, R., Fox, W., eds. *Fetal and neonatal physiology*, vol 1. Philadelphia: Saunders; 1992:598–609.
- Teitel, D. F. Physiologic development of the cardiovascular system in the fetus. In: Polin, R., Fox, W., eds. *Fetal and*

neonatal physiology, vol 1. Philadelphia: Saunders; 1992:609–619.

Vanhatalo, S., van Nieuwenhuizen, O. Fetal pain? *Brain Dev.* 2000; 22:145–150.

Warburton, D., et al. Lung organogenesis. *Curr Top Dev Biol.* 2010; 90:73–158.

Wetzel, G. T., Klitzner, T. S. Developmental cardiac electrophysiology: recent advances in cellular physiology. *Cardiovasc Res.* 1996; 31:E52–E60.

Winter, J. S.D. Fetal and neonatal adrenocortical physiology. In: Polin, R., Fox, W., eds. *Fetal and neonatal physiology*, vol 1. Philadelphia: Saunders; 1992:1829–1841.

Wright, C., Sibley, C. P., Baker, P. N. The role of fetal magnetic resonance imaging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010; 95:F137–F141.

Respostas para os Casos Clínicos e Questões de Revisão

Capítulo 1

Caso Clínico

C Embora a maioria dos tecidos do corpo seja afetada em alguma medida, o coração não é um tecido-alvo primário dos hormônios esteroides ovarianos.

Questões de Revisão

1. D
2. E
3. B
4. Um teratoma do mediastino que, provavelmente, surgiu a partir de uma célula germinativa primordial aberrante que se tornou alojada no tecido conjuntivo próximo ao coração.
5. Na mulher, a meiose inicia-se durante a vida embrionária; no homem, na puberdade.
6. Na prófase (estágio diplóteno) da primeira divisão meiótica e na metáfase da segunda divisão meiótica.
7. Anormalidades cromossômicas, como a poliploidia ou trissomia dos cromossomos individuais.
8. A espermatogênese é todo processo de formação do espermatozoide a partir de uma espermatogônia. Ela inclui as duas divisões meióticas e o período da espermiogênese. Esta, também chamada de metamorfose do espermatozoide, é o processo de transformação de uma espermatíde pós-meiótica, que se assemelha a uma célula comum, para um espermatozoide altamente especializado.
9. Estrogênios, secretados pelo ovário, mantêm a fase proliferativa pré-ovulatória. Desde o momento da ovulação, a progesterona é secretada em grandes quantidades pelos corpos lúteos e é responsável pela fase secretora, que prepara o endométrio para a implantação de um embrião.
10. Hormônio foliculoestimulante (FSH), produzido pelo lóbulo anterior da glândula hipofisária, e testosterona, produzida pelas células de Leydig dos testículos.

Capítulo 2

Caso Clínico

1. Antes da queda do avião, a questão é quem é a mãe “verdadeira”. Após o acidente, passa a ser quem fica com o dinheiro — a mãe de aluguel, que afirma que é a verdadeira mãe, ou a tia, que reivindica uma afinidade sanguínea. Embora isto se apresente como uma questão legal, que, provavelmente, seria decidida em um tribunal, o conceito do que se entende por barriga de aluguel envolve também questões psicológicas e religiosas.
2. Esta é uma questão muito importante que não foi resolvida. Se os pais forem adeptos de uma religião que apoia fortemente os direitos dos embriões à vida, os remanescentes também devem ser implantados em alguém e, se afirmativo, em quem? Em casos em que uma considerável herança é envolvida, as implicações financeiras poderiam obscurecer a questão. Se não houvesse dinheiro dos pais, quem poderia se responsabilizar pelo risco e despesas para evitar que os embriões congelados fossem simplesmente jogados fora? Em muitas fertilizações *in vitro* e transferências de embriões, a pergunta do que fazer com os embriões “extras” congelados, quando a primeira tentativa é bem-sucedida, é uma realidade. Muitos embriões congelados estão sendo armazenados em vários locais ao redor do mundo.

Questões de Revisão

1. E
2. D
3. A elevação brusca de hormônio luteinizante produzido pelo lóbulo anterior da hipófise.
4. A capacitação é uma interação mal compreendida entre um espermatozoide e os tecidos genitais femininos, que aumentam a capacidade desse para fertilizar um óvulo. Em alguns mamíferos, a capacitação é obrigatória, mas em humanos a importância desta é bem menos estabelecida.
5. A fertilização normalmente ocorre no terço superior da tuba uterina.
6. A proteína ZP_3 atua como um receptor específico de espermatozoides através de seus oligossacarídeos ligados pelo oxigênio; muito de sua estrutura polipeptídica deve ser exposta para estimular a reação acrossômica.
7. Polispermia é a fertilização de um ovo por mais de um espermatozoide. Esta é impedida pelo bloqueio elétrico rápido na membrana plasmática do ovo e pela reação zonal posterior, pela qual os produtos liberados dos grânulos corticais atuam para inativar os receptores de espermatozoides na zona pelúcida.
8. Ela provavelmente tomou clomifeno para a estimulação da ovulação. O nascimento de sete gêmeos naturais quase nunca é visto.
9. A introdução de mais de um embrião dentro da tuba da mulher é normalmente feita porque a chance de que um único embrião implantado sobreviva até o momento do parto

é muito pequena. As razões para isto são muito mal compreendidas. Embriões extras são congelados, pois se uma gravidez não resultar da primeira implantação, estes podem ser implantados sem a inconveniência e custo da obtenção de novos ovócitos da mãe e pode-se fertilizá-los *in vitro*.

10. Nos casos de incompatibilidade entre o espermatozoide e o óvulo, motilidade insuficiente do espermatozoide ou receptores de espermatozoides deficientes na zona, a introdução do espermatozoide diretamente ou próximo ao ovócito pode ultrapassar um ponto fraco na sequência reprodutiva dos eventos.

Capítulo 3

Caso Clínico

Ela teve uma gravidez ectópica em sua tuba uterina direita. Com o rápido aumento do tamanho do embrião e de suas estruturas extraembrionárias, essa tuba se rompeu.

Questões de Revisão

1. D
2. E
3. A
4. C
5. O próprio corpo embrionário surge a partir da massa celular interna.
6. Tecidos trofoblásticos.
7. Eles permitem que o trofoblasto do embrião fique aderido ao epitélio uterino.
8. Células derivadas do citotrofoblasto se fundem para formar o sinciciotrofoblasto.
9. Em adição às causas normais da dor abdominal inferior, tais como apendicite, o médico deve considerar a gravidez ectópica (variedade tubária) como um resultado da distensão e possível ruptura da tuba uterina contendo o embrião implantado.

Capítulo 4

Questões de Revisão

1. Um homeobox é uma região altamente conservada, que consiste em 180 nucleotídeos, encontrados em muitos genes morfogenticamente ativos. Produtos do gene homeobox atuam como fatores de transcrição.
2. B
3. Em contraste com muitos receptores, os receptores do ácido retinóico (α , β e γ) estão localizados nos núcleos.
4. A
5. D
6. D
7. E

Capítulo 5

Caso Clínico

C Em consequência dos problemas respiratórios associados ao seu *situs inversus*, este homem provavelmente tem uma mutação de um gene de dineína. Comumente, tais indivíduos também possuem espermatozoides com deficiência de motilidade, uma condição que poderia levar à infertilidade.

Questões de Revisão

1. D
2. A
3. B
4. B
5. C
6. O epiblasto.
7. O nó primitivo atua como um organizador do embrião. Através dele passam as células que originam a notocorda, estrutura que induz a formação do sistema nervoso. Esse nó também é o local da síntese de moléculas morfogeneticamente ativas, tais como o ácido retinóico. Se um desse for transplantado em um embrião diferente, estimula a formação de outro eixo embrionário.
8. O ácido hialurônico e fibronectina.
9. Vg1 e ativina.
10. Moléculas de adesão celular são perdidas na fase migratória. Quando as células migratórias se depositam, podem voltar a expressar moléculas de adesão celular.

Capítulo 6

Questões de Revisão

1. B
2. C
3. E
4. C
5. A
6. Uma alteração na forma da célula no ponto de articulação mediano e pressões da ectoderme lateral atuam para elevar as paredes laterais da placa neural.
7. Os neurômeros fornecem a organização das partes fundamentais do cérebro nas quais ele esteja presente. Certos genes homeobox são expressos em uma sequência definida ao longo desses.
8. Os somitos. Músculos axiais formam a partir das células derivadas das metades mediais dos somitos e os músculos dos membros surgem dos precursores celulares nas metades laterais dos somitos.
9. Nas ilhotas sanguíneas que surgem da mesoderme da parede do saco vitelino.

Capítulo 7

Caso Clínico

D α fetoproteína, a qual é produzida principalmente pelo fígado fetal, é encontrada em muitos tecidos do corpo, mas, normalmente, apenas pequenas quantidades são excretadas no líquido amniótico. Com os defeitos do tubo neural aberto, grandes quantidades escapam através da abertura e entram no líquido amniótico.

Questões de Revisão

1. A
2. E
3. B
4. D
5. E
6. C
7. Porque as vilosidades placentárias (especializações do córion) são banhadas diretamente pelo sangue materno.
8. Isto depende da idade do embrião. Em um feto inicial, a molécula pode ter de passar através das seguintes camadas: sinciciotrofoblasto, citotrofoblasto, lâmina basal subjacente ao citotrofoblasto, mesênquima das vilosidades, lâmina basal de um capilar fetal e endotélio de um capilar fetal. Na placenta madura, a mesma molécula pode passar da circulação materna para a fetal, atravessando as poucas camadas do sinciciotrofoblasto, uma lâmina basal fundida de trofoblasto e endotélio capilar e o endotélio do capilar fetal.
9. Gonadotrofina coriônica humana é o primeiro hormônio embrionário distinto a ser produzido pelos tecidos trofoblásticos. Testes de gravidez inicial eram realizados injetando-se pequenas quantidades de urina de uma mulher em fêmeas da espécie de sapos com garras africanos (*Xenopus laevis*). Caso a mulher estivesse grávida, a gonadotrofina coriônica contida na urina estimularia os sapos a colocarem ovos no dia seguinte. Testes de gravidez mais modernos, que podem ser feitos utilizando kits comprados em farmácias, dão resultados quase instantâneos.
10. Hoje em dia se tem o conhecimento de que muitas substâncias que entram na corrente sanguínea da mulher atravessam a barreira placentária, incluindo o álcool, muitas drogas (ambas, prescritas e ilícitas), hormônios esteroides e outras substâncias de baixo peso molecular. Geralmente, as moléculas com peso molecular inferior a 5.000 daltons podem ultrapassar essa barreira com pouca dificuldade.

Capítulo 8

Caso Clínico

Embora a história desta mulher sugira muitos fatores de risco, nenhum dos problemas de seus filhos poderia ser definitivamente atribuído a qualquer causa específica. No entanto, há uma boa probabilidade de que a espinha bífida, no primeiro filho, e a anencefalia, no terceiro, estejam relacionadas com a má nutrição geral, comum em pessoas com alcoolismo, e uma deficiência específica de ácido fólico. A baixa estatura do filho do meio poderia ser resultado do tabagismo pesado da mãe. Por um lado, o problema de comportamento deste filho pode ser consequência do uso de cocaína, tabagismo e consumo de álcool materno. Por outro, pode não haver relação entre qualquer um dos fatores de risco da mãe e uma influência pré-natal sobre o comportamento posterior da criança. Um ponto importante é que, apesar da maioria desses fatores serem bem conhecidos, é muito difícil, se não impossível, atribuir uma anomalia congênita a uma causa específica. Realisticamente, pode-se falar apenas em termos de probabilidades.

Questões de Revisão

1. E
2. C
3. E
4. B
5. A
6. B
7. As condições que resultam em fenda palatina ocorrem durante o segundo mês de gravidez. Pelo quarto mês, o palato está completamente estabelecido. É quase certo que esta malformação já tinha sido estabelecida no momento do acidente.
8. Embora possa haver uma relação entre a droga e o defeito de nascimento, a prova de uma conexão entre um caso particular e qualquer droga, especialmente uma nova, é muito difícil. A base genética da mulher, outras drogas que ela possa ter ingerido durante o mesmo período, seu histórico de doenças durante o início da gravidez e seu estado nutricional devem ser investigados. Mesmo em melhores circunstâncias, em muitos casos, a probabilidade de que uma malformação específica seja causada por um fator particular pode apenas ser estimada.
9. Uma causa comum de tais malformações é a insuficiência de líquido amniótico (oligoidrâmnia), que pode colocar partes expostas dos fetos sob excessiva pressão mecânica da parede uterina e provocar deformações deste tipo.
10. Displasia dos derivados ectodérmicos é uma causa provável.

Capítulo 9

Caso Clínico

1. B
2. A

Questões de Revisão

1. D
2. E
3. D
4. B
5. C
6. B
7. A derme. Experimentos de recombinação têm claramente mostrado que esta confere informação morfogenética regional sobre a epiderme e a instrui para formá-la, por exemplo, cabelo craniano ou pelo abdominal.
8. Podem ser mamilos supranumerários localizados ao longo das extremidades caudais das linhas mamárias embrionárias.
9. No embrião inicial, o tecido cerebral induz a formação de elementos esqueléticos membranosos circundantes. Caso uma região importante do cérebro esteja faltando, a interação indutiva não ocorre.
10. Em experimentos envolvendo a utilização de marcador nuclear de codorna, os somitos da codorna foram enxertados no lugar dos originais em embriões de galinha. Os músculos em todos os membros em desenvolvimento contêm núcleos de codorna e não de galinha.

Capítulo 10

Caso Clínico

Em um nível descritivo, a assimetria da imagem do espelho do pé e dígitos duplicados é um exemplo clássico da regra de Bateson da simetria em estruturas duplicadas (ver p. 50). A melhor explicação para esta malformação seria a presença de uma zona duplicada de atividade polarizada (ZPA) na margem anterior do membro afetado. Através de ações do sonic hedgehog, secretado pela ZPA duplicada, um gradiente secundário de atividade morfogénica poderia ter instruído a mesoderme anterior do broto da perna para formar um conjunto adicional das estruturas posteriores. Este defeito, raro em humanos, duplica quase exatamente a formação de estruturas de asa supranumerárias produzidas pelos experimentos de transplantes da ZPA nas galinhas ([Fig. 10.12](#)).

Questões de Revisão

1. B
2. D
3. A
4. C
5. E
6. D
7. Uma dilaceração do âmnio durante o procedimento de biopsia da vilosidade coriônica poderia resultar em uma faixa amniótica enrolada ao redor dos dígitos e estrangulando do seu fornecimento de sangue, causando a degeneração e queda das pontas.
8. É improvável que este defeito esteja relacionado com o procedimento de amniocentese, pois a morfologia dos dígitos é bem estabelecida no momento em que o procedimento é realizado (geralmente por volta de 15 a 16 semanas). A causa mais provável é uma mutação genética.
9. Células formadoras de músculos surgem dos somitos.
10. Provavelmente a causa imediata é a ausência de morte celular programada na mesoderme interdigital. O motivo do distúrbio na morte celular atualmente não é compreendido.

Capítulo 11

Caso Clínico

Os problemas mais imediatos são as cirurgias para tratar (1) a medula espinhal aberta e (2) a hidrocefalia em desenvolvimento. A cirurgia para raquisquirise primeiro deve ser direcionada para o fechamento da lesão aberta, com objetivo de impedir uma infecção e evitar o extravasamento do líquido cerebrospinal. Posteriormente, a cirurgia provavelmente será necessária para os problemas associados à tração na medula espinhal e nos nervos espinhais, conforme o desenvolvimento da criança. A hidrocefalia é normalmente tratada através da implantação de um *shunt* pra levar o excesso de líquido cerebrospinal para o sistema ventricular do cérebro. A desobstrução do *shunt* deve ser mantida.

Além da cirurgia, esta criança terá de enfrentar diversos problemas associados à função debilitada dos nervos espinhais inferiores. A função da bexiga urinária e a mobilidade das extremidades inferiores prejudicadas são problemas comuns entres estes pacientes. A infecção é uma ameaça constante, devido aos problemas de contenção e circulação do líquido cerebrospinal na lesão da medula espinhal. Crianças com várias formas de espinha bífida, geralmente, necessitam de terapia física intensiva para uma variedade de problemas. O entupimento do *shunt*, que conduz a partir do sistema ventricular, é uma ameaça recorrente. Neste paciente, o afinamento das paredes do cérebro indica que os próprios tecidos cerebrais estão comprometidos. Algum elemento do retardamento mental e problemas educacionais e de socialização associados representam outros componentes do problema.

Até mesmo os casos mais simples de espinha bífida apresentam muitos problemas crônicos. O tratamento médico anual, a reabilitação e os custos da educação para um indivíduo são, muitas vezes, significativos. Além disso, ainda existe o estresse familiar, que se depara com a necessidade contínua de cuidar do indivíduo afetado. Há um número significativamente mais elevado que o normal de taxas de divórcio entre pais de crianças com problemas crônicos resultantes de malformações congênicas. Uma rede de suporte forte é importante para o sucesso do tratamento de crianças com a condição de espinha bífida.

Questões de Revisão

1. E
2. A
3. D
4. B
5. D
6. C
7. C

8. B

9. Megacólon congênito (doença de Hirschsprung), na qual um segmento do intestino grosso forma-se sem o gânglio do parassimpático. O conteúdo intestinal não pode mover-se ativamente através do segmento aganglionar.

10. Os nervos seriam hipoplásicos (muito menores que o normal) e a medula espinhal seria mais fina que o normal na área em que saem os nervos que inervam o membro afetado. A causa provável é uma morte excessiva de células neuronais por causa da ausência de um órgão terminal para muitos dos axônios, que normalmente suprem o membro.

Capítulo 12

Caso Clínico

Com a identificação da imunodeficiência, juntamente com o defeito nas vias de saída do coração da criança, o diagnóstico diferencial do pediatra incluiu a síndrome de DiGeorge. Isto foi confirmado quando os níveis sanguíneos do hormônio da glândula paratireoide estavam muito baixos. A causa do problema da criança, provavelmente, volta para a quarta semana de gravidez, ou possivelmente mais cedo, quando a crista neural craniana, suprimindo a via de saída do coração e faringe, estava migrando ou se preparando para migrar para as regiões afetadas.

Questões de Revisão

1. E
2. B
3. C
4. D
5. A
6. B
7. C
8. D
9. Ao longo de toda a extensão da medula espinhal, as células da crista neural em migração se afunilam para a região do esclerótomo anterior dos somitos e são excluídas na metade posterior. Isto resulta na formação de um par de gânglios para cada segmento vertebral e de um espaço entre eles na direção craniocaudal.
10. As células da crista craniana podem formar elementos esqueléticos; as da crista do tronco não conseguem. As células da crista neural craniana em migração têm mais informações morfogénéticas nelas codificadas que as da crista do tronco (p. ex., os níveis craniocaudais são especificados na crista craniana, enquanto não estão fixados nas células da crista do tronco). As células da crista craniana formam grandes quantidades de derme e outros tecidos conjuntivos, enquanto as da crista do tronco não o fazem.

Capítulo 13

Caso Clínico

1. O denominador embriológico comum é um déficit na crista neural associada ao primeiro arco faríngeo. Este dá origem à mandíbula inferior, a maior parte do meio do complexo da orelha e uma parte significativa da orelha externa.
2. Por causa da associação estatística entre as anormalidades da orelha externa e os defeitos nos rins, o médico quer ter certeza de que não há anomalias subjacentes no sistema urinário.

Questões de Revisão

1. D
2. B
3. A
4. D
5. C
6. O coloboma da íris é causado pelo não fechamento da fissura coroidal durante a sexta semana de gravidez. Como a área do defeito permanece aberta quando o resto da íris se contrai sob a luz forte, uma quantidade excessiva de luz indesejada pode penetrar no olho através deste defeito.
7. Parte das secreções das glândulas lacrimais penetra nos dutos nasolacrimais, que levam o líquido lacrimal para a cavidade nasal.
8. Ácido hialurônico. A migração de células da crista neural para a córnea em desenvolvimento ocorre durante um período em que grandes quantidades deste ácido foram secretadas no estroma primário da córnea.
9. Durante o período fetal, a cavidade da orelha média é preenchida com um tecido conjuntivo frouxo, que amortece a ação dos ossículos da orelha média. Depois do nascimento, o tecido conjuntivo é reabsorvido.
10. Semelhante ao maxilar inferior, grande parte da orelha externa surge a partir do tecido do primeiro arco que margeia a primeira fenda faríngea.

Capítulo 14

Caso Clínico

A mulher tinha um adenoma da tireoide secretor de hormônio, que resultou nos sintomas de hipertireoidismo. Como a radioatividade foi concentrada na base de sua língua, a localização sugere que o tumor formado no remanescente do tecido da glândula da tireoide foi deixado para trás no início do percurso da migração do tecido tireoidiano do seu local de origem até a base da linha média da futura língua.

Questões de Revisão

1. B
2. B
3. C
4. E
5. A
6. Uma opção é simplesmente a acne; outra possibilidade, mais significativa, é um cisto branquial. Estes estão normalmente localizados ao longo da borda anterior do músculo esternocleidomastoídeo. Uma possível razão para sua manifestação tardia é que as mesmas condições que resultaram em acne no menino causaram uma reação simultânea na epiderme que reveste o cisto.
7. Em primeiro lugar, todos os epitélios que revestem o cisto devem ser removidos, ou os remanescentes poderiam formar um novo cisto e os sintomas tornariam a aparecer. O cirurgião também deve determinar se o cisto é isolado e não está ligado à faringe através de um seio, o que resultaria na persistência da bolsa faríngea correspondente.
8. Parte das secreções das glândulas lacrimais penetra nos dutos nasolacrimais, que levam o líquido lacrimal para a cavidade nasal.
9. Por volta de 10 semanas, todos os processos de fusão dos primórdios da face já foram concluídos. A causa dos defeitos poderia, quase certamente, ser atribuída a algo que influenciou o embrião muito antes do momento em que a terapia anticonvulsionante foi iniciada, provavelmente antes da sétima semana de gravidez.
10. Estes defeitos poderiam ser uma manifestação da síndrome do alcoolismo fetal. Eles apresentariam uma forma leve de holoprosencefalia, que, neste caso, estaria relacionada com a formação defeituosa do encéfalo anterior (prosencéfalo). A deficiência do olfato e na estrutura do lábio superior poderiam constituir defeitos secundários de um outro primário na formação inicial do prosencéfalo.

Capítulo 15

Caso Clínico

A menina tinha divertículo de Meckel, que continha tecido endometrial ectópico. Em seus períodos menstruais, a reação deste tecido provocava cólicas na região superior abdominal. Após a cirurgia, os sintomas desapareceram.

Questões de Revisão

1. E
2. A
3. C
4. C
5. B
6. A
7. Atresia de esôfago ou fístula traqueoesofágica. Na primeira, o leite enche a bolsa esofágica cega e, em seguida, passa para a traqueia através da abertura da laringe. Na segunda, o leite pode passar diretamente do esôfago para a traqueia, dependendo do tipo de fístula.
8. Estenose pilórica congênita. Vômito projétil é um sintoma comum desta condição, e uma palpação de um nó na abertura do piloro no estômago confirmou o diagnóstico.
9. O diagnóstico mais provável é uma fístula do ducto vitelino ligando o intestino médio ao umbigo. Isto permite que alguns elementos do conteúdo do intestino delgado escapem através do umbigo. Outra possibilidade seria uma fístula do úraco ([Capítulo 16](#)), que liga a bexiga urinária ao umbigo através de um ducto alantoide persistente. Neste caso, entretanto, o líquido que escapa seria a urina e, provavelmente, não estaria acompanhada por muco.
10. Ânus imperfurado. Ao examinar um recém-nascido, os clínicos devem certificar-se da existência de uma abertura anal.

Capítulo 16

Caso Clínico

1. Para ser diagnosticado como um indivíduo do sexo masculino pelo teste de cromatina sexual, nenhuma das células que foram examinadas devem exibir corpúsculos de Barr (cromossomos X condensados).
2. A causa mais provável para seu fenótipo feminino é uma falta de receptores de testosterona (síndrome da insensibilidade androgênica).
3. Suas gônadas seriam masculinas (testículos internos). Como na fase embrionária seus testículos produziram a substância inibidora de Müller, seus dutos paramesonéfricos regrediram. Ela não formou útero, tuba uterina ou vagina superior. Isto é também a razão para sua amenorreia, embora esta seja comum em atletas que treinam intensamente. Embora seus testículos produzam testosterona abundante, a falta de receptores resulta em ausência de diferenciação de estruturas do ducto genital masculino ou genitália externa que, normalmente, seria dependente de testosterona.

Questões de Revisão

1. A
2. D
3. B
4. A
5. A
6. D
7. B
8. A causa mais provável é uma fístula do úraco ligando a bexiga ao umbigo e permitindo o vazamento de urina. Isto é causado pela persistência do lúmen na parte distal do alantóide.
9. Agenesia renal bilateral. A primeira indicação foi o baixo ganho de peso da mãe, o que poderia ter sido o resultado de oligoidrâmnio (embora esta não seja a única causa para baixo ganho de peso durante a gravidez). A aparência da criança mostrava muitas das características da síndrome de Potter, que é causada por pressões intrauterinas sobre o feto quando a quantidade de líquido amniótico é muito pequena.
10. No desenvolvimento normal, as extremidades caudais dos dutos paramesonéfricos giram em direção à linha média e se fundem. No caso deste paciente, o ponto de fusão, provavelmente, ocorreu mais caudalmente que o normal. Esta condição é compatível com uma gravidez normal e parto normal, embora, em alguns casos, possa ocorrer dor ou problemas no parto.

Capítulo 17

Caso Clínico

O médico suspeita de alta coarctação da aorta acompanhada de persistência do duto arterioso. Em alta e baixa coarctação da aorta, o pulso na parte baixa do corpo é geralmente reduzido. A cianose dos pés resultou do derrame de sangue venoso na circulação sistêmica através da persistência do duto arterioso.

Questões de Revisão

1. A
2. D
3. C
4. D
5. E
6. A
7. C
8. O médico suspeitou que o menino tivesse um arco aórtico duplo ou direito, pois, em ambos os casos, pode existir a dificuldade de deglutição (disfagia) durante a infância, especialmente quando ocorrem os surtos de crescimento. Outra possibilidade de uma disfagia baseada embriologicamente é a estenose do esôfago.
9. Para sobreviver, um indivíduo com este defeito teria que ter meios para drenar o sangue que entra no átrio esquerdo e para colocar o sangue no ventrículo esquerdo ou na circulação sistêmica. Uma combinação que poderia compensar seria um defeito do septo atrial, possibilitando ao sangue que entra escapar do átrio esquerdo, e do septo ventricular associado, que permite ao sangue passar do ventrículo direito para o esquerdo. A persistência do duto arterioso adicionado aos dois primeiros defeitos compensatórios também poderia ajudar a equilibrar a circulação por adição de sangue para o lado sistêmico da circulação. No entanto, isto não seria muito útil no sentido fisiológico, pois o sangue adicionado seria não oxigenado entrando na aorta proveniente da artéria pulmonar.
10. Persistência do segmento caudal da veia supracardinal esquerda. Normalmente, o segmento caudal da veia supracardinal direita persiste e é incorporado pela veia cava inferior, e o segmento correspondente da veia supracardinal esquerda desaparece (Fig. 17.12). Existe uma ampla variedade de padrões anômalos das veias abdominais.

Capítulo 18

Caso Clínico

O feto provavelmente tinha uma obstrução do trato urinário inferior (talvez válvulas uretrais), provocando megaciste ([Fig. 18.15](#)). Esta condição é tratada através da inserção de um *shunt* no interior da bexiga, permitindo, assim, que a urina escape para o líquido amniótico. Caso o *shunt* funcione durante o restante da gravidez, o problema real com a saída urinária pode ser tratado cirurgicamente após o nascimento. A colocação de *shunts* na bexiga fetal é um dos mais bem-sucedidos tipos de cirurgia intrauterina praticada.

Questões de Revisão

1. C
2. A
3. B
4. E
5. B
6. D
7. Doença da membrana hialina do recém-nascido. Quando uma criança nasce prematuramente, os pulmões do feto ainda não produziram surfactante pulmonar suficiente para sustentar uma respiração normal.
8. Esta condição é resultado de um duto venoso e veia umbilical patentes. Quando o indivíduo faz esforço físico, o sangue venoso enche os vasos e pequenos ramos venosos que irradiam a partir da área umbilical. Isto lembra a cabeça de Medusa, com as cobras ocupando o lugar dos cabelos.
9. Uma explicação simples é que, com o crescimento contínuo do feto, as extremidades tornam-se tão apertadas no útero que há pouco espaço para movimentos.
10. Técnicas de imagem mais refinadas, como a ultrassonografia, que permitem diagnósticos mais precisos *in utero* das malformações congênicas; o reconhecimento do excepcional poder de cura dos fetos; técnicas cirúrgicas intra e extrauterinas aperfeiçoadas, algumas assistidas pela visualização do ultrassom, que permitem uma cirurgia direta sobre o feto; e aumento da capacidade de impedir ou prevenir o trabalho de parto prematuro, após a cirurgia no útero.

Índice

Os números das páginas seguidos por f indicam figuras; seguidos por um t indicam tabelas; e seguidos por um q indicam quadros

A

Aberrações cromossômicas, distúrbios da meiose resultam em, [8q](#)

deleção cromossômica e, [8q](#)

translocação cromossômica e, [8q](#)

Abertura de boca (movimento fetal), [458](#)

Abortivos, [145](#)

Aborto *See also* [Aborto espontâneo](#)

Aborto, espontâneo, [52](#)

Aborto espontâneo, [52](#)

Acetilcolina, [230](#)

Acetilcolinesterase, [230](#)

Acheiria, Apodia, [212t](#)

Ácido fólico

anencefalia e, [138](#)

antagonista, [145](#)

deficiência, [138](#)

Ácido hialurônico, [79](#), [206](#), [276-278](#)

Ácido retinoico, [12](#), [71](#), [72f](#), [96](#), [99](#), [146-146](#), [147f](#), [170](#)

células mesenquimais e, [199-200](#)

desenvolvimento da face e, [299](#)

diferenciação ovariana e, [393](#)

morfogênese do pulmão e, [359](#)

PGCs e, [390-391](#)

Ácido ribonucleico ribossômico (rRNA), [4-5](#)

Ácido ribonucleico (RNA)

pequeno, [70-71](#)

síntese, [4](#)

Ácido valproico, [145t](#)

Acinos, [356](#)

diferenciação, [356](#), [357f](#)

Acondroplasia, [144t](#), [178](#)

Acrania, [179q](#)

Acrosina, [29](#)

Acrossomo, [128](#)

ACTH, [467](#)

Actina, [182-183](#), [228](#)

Adeno-hipófise, [325q](#)

Adherons, [426](#)

Adrenalina, [469-470](#)

AER *See* [Crista ectodérmica apical](#)

Afaquia, [149](#)

Agnesia

- pulmonar, [364](#)
- traqueal, [364](#)

Agnesia pulmonar, [364](#)

Agnesia renal, [120q](#), [149](#), [384](#), [385f](#)

Agente laranja, [147](#)

Agentes antineoplásicos, [146](#)

Agentes quimioterápicos, [145t](#)

Aglomerções para-aórticas, [409](#)

Agnatia, [329](#)

Agrina, [230](#)

Alantoide, [109](#), [117](#), [119-119](#)

Albinismo, [144t](#), [156](#)

Albumina, [109](#)

Albumina sérica, [354](#)

Alça de Henle, [381](#)

Álcool, [145t](#), [146](#), [147f](#)

- holoprosencefalia e, [146](#), [309-310](#)
- shh e, [309-310](#)

Síndrome fetal alcoólica, [128q](#), [146](#), [147f](#)

Aletas, [305](#)

Alfa-fetoproteína, [120q](#), [248](#), [465-466](#)

5 α -redutase, [396](#)

Alvéolos, [362](#)

Amelia, [136](#), [193](#), [194f](#), [212t](#)

Amelogênese imperfeita, [319](#)

Amelogenina, [315](#)

Amilase, [356](#)

Aminopterina, [145-146](#)

Âmnio, [75-76](#), [117-117](#), [118f-119f](#)

Amniocentese, [120q](#), [465-466](#)

Amniografia, [463-464](#)

Ampola, [15](#)

Amputação intrauterina, [212q](#)

Anágena, [163](#)

Andrógenos, [11](#), [145t](#)

conversão em estrógenos, [16](#)

Androstenediona, [16](#)

Anel de Willis, [418](#)

Anel timpânico, [289](#), [303](#)

Anencefalia, [120q](#), [139f](#), [179q](#)

mês de nascimento e, [138](#)

Aneuploidia, [8q](#)

Anexos epidérmicos, [161-165](#)

anormalidades no desenvolvimento da pele, [167q](#)

epiderme

células imigrantes da, [156-158](#)

desenvolvimento estrutural da, [156](#), [157f](#)

diferenciação da, [158-159](#)

Angioblastos, [208](#), [413](#)

Angiogênese, [413](#)

fator, [9](#), [415](#)

Angiomas, [167q](#)

Angiopoetina-1, [413](#)

Aniridia, [144t](#)

Anoftalmia, [271](#), [285](#)

congénita, [235](#)

RAX e, [270](#)

Anoftalmia congénita, [235](#)

Anomalia congénita do sistema urinário, [384q-386](#), [384f](#)

Anomalias auriculares, [291](#)

Anomalias dentárias, [316q-320](#)

causadas por doenças infecciosas, [144t](#)

Anomalias de segmentação vertebral, [173q](#)

Anormalidades

na diferenciação sexual, [403](#)

no desenvolvimento da pele, [167f](#)

sistema de dutos genitais, [403-404](#)

na fêmea, [404f](#), [405](#)

no macho, [403-404](#)

testículos, deiscência do, [404](#)

Anquiloglossia, [330](#)

Anteflexão da cabeça (movimento fetal), [458](#)

Antennapedia, [59q](#)

Antennapedia-bitórax, [60](#), [61f](#)

Antibióticos, defeitos ao nascimento e, [147](#)

Anticoagulantes, [145t](#)

Anticonvulsivantes, [145](#), [146f](#)

Antígeno H-Y, [389](#)

Antro, [10-11](#)

Ânus, imperfurado, [351](#)

Ânus imperfurado, [351](#)

Aorta

coarctação, [447](#), [448f](#)

desenvolvimento, [415-416](#), [417](#)

principais ramos, [417](#), [418f](#)

Aorta/crista genital/região mesonéfrica (AGM), [409](#)

Aparato vestibular, [285](#)

Aparelho olfatório, formação do, [305-306](#)

Apêndices auriculares, [291](#)

Apêndice vermiforme, [345](#)

Apneia, [457](#)

Apoptose *See* [Morte celular](#)

Após nascimento, [130](#) *See also* [Placenta](#)

Arco aórtico direito, [446](#)

Arco aórtico duplo, [445](#), [445f-446f](#)

Arco aórtico esquerdo, interrupção do, [446f](#)

Arco circulatório intraembrionário, [111](#)

Arco onfalomesentérico, [111](#)

Arco pulmonar, [415](#), [416f](#)

Arco reflexo, [226-227](#)

Arcos aórticos, [297](#)

artéria subclávia direita decorrente de, [446](#)

desenvolvimento, [415-416](#), [417](#)

direito, [446](#)

duplo, [445](#), [445f-446f](#)

esquerdo, interrupção do, [446](#)

sexto, [415](#)

Arcos branquiais, [297](#)

Arcos braquiais, [177](#)

Arcos faríngeos, [110](#), [297](#)

anomalias e síndromes, [329q-331](#)

desenvolvimento externo, [315-323](#)

primeiro, [321](#)

síndromes envolvidas, [329](#)

quarto, [323](#)

segundo, [321](#)

sistema, [320](#), [322f](#)

terceiro, [324](#)

Arcos neurais, [168](#)

Arco vitelino, [111](#)

Área cardíaca primária, [425](#)

Área cardíaca secundária, [104](#)

Área cardíaca secundária (anterior), [104](#)

Área da cauda, [107](#)

Área primária da unha, [163-163](#)

Arginina vasopressina, [469-470](#)

Aromatase, [11](#)

Arquicórtex, [243](#)

Artemina, [414](#)

Artéria basilar, [418](#)

Artéria carótida externa, [418](#)

Artéria carótida interna, [418](#)

Artéria central da retina, [282](#)

Artéria hialoide, [273](#)

sistema, [282](#), [283f](#)

Artéria ilíaca, [417](#)

Artéria interóssea, [211](#)

Artéria longitudinal neural, [418](#)

Artéria mesentérica superior, [344](#)

Artéria pulmonar, [415](#)

Artérias

basilar, [418](#)

carótida externa, [418](#)

carótida interna, [418](#)

comunicante posterior, [418](#)

coronária, [419](#)

da cabeça, [418](#), [419f](#)

desenvolvimento, [415-419](#)

aorta e, [415-417](#)

arcos aórticos e, [415-416](#), [417](#)

espinhal, [15](#)

ilíaca, [417](#)

interóssea, [211](#)

mesentérica superior, [344](#)

neural longitudinal, [418](#)

no desenvolvimento dos membros, [211f](#)

pulmonar, [415](#)

ramos, [417](#)

renal, anomalias, [384](#)

subclávia, [446](#)

umbilical, [417](#)

vertebral, [418](#)

vitelina, [349](#)

Artérias comunicantes posteriores, [418](#)

Artérias coronárias, [419](#)

Artérias espinhais, [15](#)

Artérias espirais, [15](#), [122](#)

Artérias renais, anormalidades, [384](#)

Artéria subclávia, [446](#)

Artérias umbilicais, [417](#)

Artéria vertebral, [418](#)

Artéria vitelina, [349](#)

Articulação temporomandibular, articulação da mandíbula nos vertebrados inferiores e, [302-303](#)

Artrótomo, [102](#)

Arvore biliar extra-hepática, [354](#)

Árvore brônquica, formação da, [359-361](#)

Aspectos moleculares da gastrulação, [81q-83](#)

endoderme visceral anterior e, [82f](#), [83](#)

nó primitivo e, [81-82](#)

placa precordial e notocorda, [83](#)

Assimetria esquerda-direita

base molecular da, [87q-88](#), [87f](#)

dishevelled e, [87q-88](#)

Prickle e, [87q-88](#)

Assimetria esquerda-direita e, [87q-88](#)

membrana orofaríngea e, [294](#)

Astigmatismo, [278](#)

Astrócitos

tipo 1, [219-220](#)

tipo 2, [219-220](#)

Astrócitos tipo-1, [219-220](#)

Astrócitos tipo-2, [219-220](#)

Atavismo, [149](#)

Ativador de transcrição, [183](#)

Ativina, [11](#)

 pâncreas e, [355](#)

Atlas, [172](#), [174f](#)

 região, [168](#)

Atração por contato, [228](#)

Atração química, [228](#)

Atresia, [2](#)

 anal, [149](#)

 aórtica, [442-444](#)

 biliar, [358q](#)

Atresia anal, [149](#)

Atresia aórtica, [442-444](#)

Atresia biliar, [358q](#)

Atresia (continuação)

 duodenal, [349](#)

 esofágica, [120q](#), [343](#)

 estenose duodenal e, [349](#)

 intestinal, [349](#), [351f](#)

 mitral, [440-441](#)

 pulmonar, [442-444](#)

 tricúspide, [440-440](#), [441](#)

Atresia de tricúspide, [440-440](#), [441](#)

Atresia esofágica, [120q](#)

Atresia mitral, [440-441](#)

Atresia pulmonar, [442-444](#)

Átrio, [425](#)

 comum, [438-439](#)

Átrio comum, [438-439](#)

Átrio direito, reposicionamento do fluxo venoso de entrada, [431](#)

Átrios

 átrio direito, reposicionamento do fluxo venoso, [431](#)

 separação dos, dos ventrículos, [429-431](#)

 septação, [430-431](#)

Atriquia, [167q](#)

Autopódio, [199](#)

Áxis, [172](#), [174f](#)

 região, [168](#)

Axônio comissural, [222](#)

Axônio pioneiro, [229](#)

Axônios, [226-227](#)

pioneiro, [229](#)

transporte, [229](#)

B

Baço, desenvolvimento do, [343-343](#), [344](#)

Bapx-1, desenvolvimento do baço e, [343](#)

Baqueteamento, [442-444](#)

Barbatana nasal, [301](#)

Barorreceptores, [417](#)

Barreira hematotesticular, [12](#)

precusores espermáticos e passagem através da, [14q](#)

Barriga de aluguel, [35](#)

Barx-1

formação do estômago e, [340](#)

padronização da dentição e, [310](#)

Base molecular

para a assimetria esquerda-direita, [87-88](#), [87f](#)

para o desenvolvimento embrionário, [58-59](#), [74](#)

Bastão, retina neuronal, [279](#)

Beta-catenina, [70](#), [71f](#)

Bexiga

extrofia, [386](#), [388f](#)

urinária, formação da, [383](#)

Bexiga urinária, formação da, [383](#)

BF-2, [379](#)

BFU-E *See* [Unidades formadoras de colônias eritroides](#)

Bigorna, [288-289](#)

Bile, [355](#)

Biópsia das vilosidades coriônicas, [130](#)

Bitórax, [59q](#)

Blastocele, [37](#)

Blastocisto, [37](#), [40f](#)

cavidade, [37](#)

eclosão, [51](#)

Blastômeros, [37](#)

Blimp-1, [390](#)

BMP-2 *See* [Proteína morfogenética óssea-2](#)

BMP-4 *See* [Proteína morfogenética óssea-4](#)

BMP-6, [168](#)

BMP-7 *See* [Proteína morfogenética óssea-7](#)

BMPs *See* [Proteínas morfogenéticas ósseas](#)

Bocejo (movimento fetal), [458](#)

Bolsa de Douglas *See* [Bolsa retouterina](#)

Bolsa de Rathke, [240](#), [324](#)

 primórdio, [324](#)

Bolsa omental, [342](#)

Bolsa retouterina, (bolsa de Douglas), [54q](#)

Bolsas faríngeas, [295-297](#), [324](#)

 desenvolvimento, [324](#)

 quarto, [324](#)

 segundo, [325](#)

 terceiro, [324](#)

Borda dorsal como organizadora, [83](#)

Brachyury, [81-82](#)

Bradycardia, [453](#)

Braquidactilia, [212t](#)

Braquipodismo, [206](#)

Brevicollis, [173q](#)

Bronquíolos respiratórios, [362](#)

Brônquios, [359](#)

Brônquio secundário, [359](#)

Brônquios tronco, [359](#)

Brotamento do pelo, [161](#)

Broto da cauda, [79-80](#), [93](#)

Broto da glândula tireóidea, [324](#)

Broto dentário, [311](#)

Broto dos membros

 interação mesodermal- ecotdermal e, [197-198](#)

 mesoderme inicial, [196-197](#)

 estrutura e composição, [196-197](#)

 proeminência do, [194-199](#), [195f-196f](#)

 ZPA e sinalização morfogenética, [198-198](#), [199](#)

Broto uretérico, [376](#)

Bulbo cardíaco, [426](#)

Bulbo olfatório, [244](#)

Bursa de Fabricius, [326](#)

Burst-promoting activity, [411](#)

Busulfan, [146](#)

C

Cabeça e pescoço, [294-334](#)

 artérias, [418](#), [419f](#)

desenvolvimento da região facial, [299-315](#)

desenvolvimento inicial, [294-295](#), [297](#)

região craniofacial no, [294](#), [296f](#), [297-298](#), [299](#)

faringe e derivados do desenvolvimento na, [315-327](#)

músculos da, [187-188](#)

região faríngea e, organização fundamental da, [295-297](#)

Cadeia de gânglios simpáticos, [231](#)

Cadeia pesada da miosina (MHC), [186](#)

Caderinas, [88](#)

Calcificação cerebelar, [144t](#)

Calcitonina, [324](#)

Cálice óptico, [240](#), [272](#), [273f-274f](#)

retina e outros derivados do, [279-279](#), [281](#)

Cálices, [381](#)

Camada ameloblástica, órgão do esmalte, [311](#)

Camada aracnoide, [245](#)

Camada basal, [15](#), [156](#)

células-tronco da, [158](#)

Camada externa, órgão do esmalte, [311](#)

Camada funcional, [15](#)

Camada germinativa, [156](#)

Camada germinativa ectodérmica, desenvolvimento da, [92-97](#)

neurulação, [92-93](#)

segmentação no tubo neural, [93-97](#)

Camada germinativa ectodérmica, desenvolvimento da (Continuação)

placódios sensitivos e indução secundária na regial cranial, [97](#)

Camada germinativa embrionária

derivadas de, embrião com quatro semanas de idade e, [111](#), [114f](#)

gastrulação e três, [76-79](#), [80](#)

Camada germinativa endodérmica

desenvolvimento, [107-110](#)

sinalização nodal e, [107](#)

Camada germinativa mesodérmica, desenvolvimento da

desenvolvimento, [97-107](#)

formação do celoma e, [104](#)

formação do sistema circulatório, [104](#)

coração e grandes vasos, [104-107](#)

sangue e vasos sanguíneos, [107](#)

mesoderme embrionário e pedúnculo do embrião, [104](#)

mesoderme intermediário e, [103-103](#)

mesoderme paraxial, [97-103](#)

placa lateral do mesoderme e, [104](#)

plano básico do, [97](#), [98f](#)

Camada granular, [237-238](#)

Camada granular externa, [237-238](#)

Camada granular interna, [237-238](#)

Camada nuclear externa (retina), [279](#)

Camada nuclear interna (retina), [279](#)

Camada plexiforme externa (retina), [279](#)

Camada plexiforme interna (retina), [279](#)

Camadas germinativas

defeitos, [150](#)

ectodérmica, desenvolvimento da, [92-97](#)

embrionária

derivados da, [111-111](#), [114f](#)

gastrulação e três, [76-79](#), [80](#)

endodérmica

desenvolvimento da, [107-110](#)

sinalização nodal e, [107](#)

estágio bilaminar, [75-76](#), [77f-78f](#)

formação, [75-91](#)

CAMs e, [85-89](#)

indução do sistema nervoso central e, [80-85](#)

mesodérmica, desenvolvimento da, [97-107](#)

Câmara miocárdica, [426](#)

Campo embrionário, [75](#)

Campos defeituosos, [150](#)

CAMs *See* [Moléculas de adesão celular](#)

Camundongo hexaparental, [45](#)

Camundongo tetraparental, [45](#)

Camundongo transgênico, [46](#), [47f](#)

Canais linfáticos, desenvolvimento do, [423](#), [424f](#)

Canais linfáticos e, [423](#)

Canal atrioventricular persistente, [440](#)

Canal atrioventricular, persistente, [440](#)

Canal central, tubo neural, [220](#)

Canal de Schlemm, [281](#)

Canal hialoide, [282](#)

Canal neurentérico, [80](#)

Canal pleural, [365](#)

formação, [363-367](#)

Câncer, genes do desenvolvimento e, [72](#)

Capacitação, [27](#)

Capa citotrofoblástica, [120](#), [129](#)

Cápsula de Bowman, [278](#)

Cápsula, mesenquimal, [380](#)

Cápsula mesenquimal, [380](#)

Cápsulas limitantes, [227](#)

Carbonato de lítio, [145-145](#)

Carboxipeptidase, [356](#)

Carcinoma

- célula basal, [72](#)

Carcinoma de célula basal, [72](#)

Cariotipagem, [151q](#)

Cartilagem aritenoide, [359](#)

Cartilagem de Meckel, [177](#), [302](#)

Cartilagem quadrada, [321](#)

Caseína, [165](#)

Catágena, [163](#)

Catarata

- causada por doença infecciosa, [144t](#)
- congenita, [285](#)

Cauda equina, [235](#)

Cavidade amniótica, [75-76](#)

Cavidade coriônica, [120](#)

Cavidade pericárdica, [105](#)

Cavidade pleural, [362](#), [365](#)

Cavidades corporais, [362-367](#)

- celoma e formação do mesentério, [362](#), [365f](#)
- formação do diafragma, [367](#), [369f](#)
- formação dos canais pleurais, [363-367](#)
- formação do septo transversal, [363-366](#), [367](#)
- malformações, [369q-370](#)

Cavidade timpânica, [285](#), [324](#)

Cavitação, [37](#), [75-76](#), [93](#)

cdx-2, [42](#)

- padronização do intestino e, [335](#)

Celoma

- comum, [362](#), [365f](#)
- extraembrionário, [104](#)
- formação, [104](#)

 - coração e grandes vasos e, [104-107](#), [105f-108f](#)

- intraembrionário, [104](#)

pericárdico, [105](#)

Celoma extraembrionário, [104](#)

Celoma intraembrionário, [104](#), [362](#)

Celoma pericárdico, [105](#)

Célula de Langerhans, [156-158](#)

Célula de Merkel, [158](#)

Célula estrelada, [354](#)

Célula ganglionar, [279](#)

Célula germinativa embrionária, [47](#)

Célula glial de Müller, [279](#)

Célula granulosa mural, [10](#)

Célula precursora comprometida, [357-358](#)

Célula progenitora pancreática, [355](#)

Células alveolares, [362](#)

Células alveolares tipo I/II, [362](#)

Células amácrinas, [279](#)

Células amplificadoras de sinal, [347-348](#)

Células C, [324](#)

Células citotrofoblásticas

colunar, [120](#), [121f](#)

invasiva, [122](#)

Células citotrofoblásticas invasivas, [122](#)

Células com formato de garrafa, [79](#)

Células cromafins, [233](#)

Células da granulosa, [9-10](#)

Células decíduais, [52](#), [122](#)

Células de Hofbauer, [126](#)

Células de Leydig, [393](#)

fator estimulador, [20](#)

Células de Purkinje, [237-238](#)

Células de revestimento endotelial, [107](#)

Células de Schwann, [228](#)

Células de Sertoli, [12](#), [20](#)

na diferenciação sexual, [393](#)

Células do cúmulus, [11](#)

Células endodimárias, [220](#)

Células germinativas

embrionária, [47](#)

entrada na meiose das, [390-391](#)

especificação, [390-391](#)

migração gonadal das, [390-391](#)

mitoses e aumento do número de, [2-4](#)

origem e migração, [2](#), [3f](#)

PGCs, [2](#), [119](#), [390](#)

Células germinativas primordiais (PGCs), [2](#), [79](#), [119](#), [390](#) *See also* [Células germinativas](#)

diferenciação ovariana e, [393](#)

especificação, [390-391](#)

Células gliais, radial, [220](#)

Células glial radiais, [220](#)

Células granulares, [237-238](#)

Células granulosas luteínicas, [27](#)

Células horizontais, [279](#)

Células IPS *See* [Células-tronco pluripotentes induzidas](#)

Células mesenquimais, [79](#), [199-200](#)

Células microgliais, [220](#)

Células mioepiteliais, [165](#)

Células miogênicas, [181-181](#)

Células pancreáticas endócrina, [355](#)

Células pancreáticas exócrina, [355](#)

Células parafoliculares, [324](#)

Células parietais, [459](#)

Células principais, [458](#)

Células pro-B, [326](#)

Células progenitoras, [219-220](#)

bipotente, [219](#)

endócrina, [357-358](#)

glial, [219-220](#), [222](#)

neuronal, [219](#)

O-2A, [219-220](#)

Células progenitoras bipotentes, [219](#)

Células progenitoras endócrinas, [357-358](#)

Células progenitoras gliais, [219-220](#), [222](#)

Células progenitoras neuronais, [219](#)

Células progenitoras O-2A, [219](#)

Células satélites, [183](#)

Células-tronco, [47-50](#)

camada basal de, [158](#)

comprometida, [410](#)

embrionária, [47](#)

hematopoiética, [408-409](#)

intestinal, [347-348](#)

linfoide, [410](#)

mieloide, [410](#)

multipotente, [219](#)

pluripotente, [410](#)

Células-tronco embrionárias, [47](#)

Células-tronco hematopoiéticas, [408](#)

Células-tronco linfoides, [410](#)

Células-tronco pluripotentes induzidas (células IPS), [50](#)

Célula-tronco comprometida, [410](#)

Célula-tronco intestinal, [347-348](#)

Célula-tronco mieloide, [410](#)

Célula-tronco multipotente, [219](#)

Célula-tronco pluripotente, [410](#)

Cimento, [311](#)

Centro de inativação-X, [44](#)

Centro de padronização dorsal, [240](#)

Centro de padronização rostral, [240](#)

Centro de padronização ventral, [240](#)

Centrum, [166](#)

Cer-1 *See* [Cerberus-1](#)

Cerberus, [66](#)

Cerberus-1 (Cer-1), [75](#), [81](#), [84](#)

Cerebelo, [237](#)

Cereberus-like 1, [83](#)

Cérvice, [16](#)

CFUs *See* [Unidades formadoras de colônias](#)

C-hairy, [99](#)

CHARGE, [265q](#)

Ciclopia, [150](#), [226](#)

Ciclo reprodutivo feminino

controlado pela glândula pituitária, [16](#)

controlado pelo hipotálamo, [16](#)

fase proliferativa, [17](#)

fase secretora, [18](#)

interações hormonais com tecidos durante, [19](#)

Cílios primários, disfunção do, [358q](#)

Circulação

fetal, [434-436](#), [437](#), [453-456](#), [457f](#)

mudanças ao nascimento, [467-469](#), [469f-470f](#)

placentária, [126](#), [127f](#)

uteroplacentária, [122](#)

Circulação fetal, [434-436](#), [437](#), [453-456](#), [457f](#)

Circulação uteroplacentária, estabelecendo, [122](#)

Cirritestina, [30](#)

Cirurgia fetal aberta, [466](#)

Cirurgia fetal aberta, [466](#)

Cisterna do quilo, [423](#)

Cistos

do pulmão, congênito, [364](#)

do úraco, [386](#)

duto vitelino, [349](#)

lateral, região faríngea, [329-330](#)

Citodiferenciação, [156](#)

de células secretoras da adeno-hipófise, [325q](#)

Citomegalovírus, [144t](#)

Citotrofoblasto, [51](#), [120](#)

Citrato de clomifeno, [33](#)

Clavícula, [174f](#)

Clitóris, [401](#)

Clivagem, [37](#)

célula-tronco e clonagem, [47-50](#)

implantação e, [37-57](#)

molecular e genética, controle do desenvolvimento da, [38-41](#), [44](#)

imprinting parental e, [43](#)

inativação do cromossomo X, [43-44](#)

morfologia, [37](#), [38f-39f](#)

Clivagem embrionária

manipulação experimental da, [45-47](#)

propriedades do desenvolvimento da, [44-45](#)

Cloaca, septação, [345-347](#)

Clonagem, [47-50](#)

C-met, [102](#), [206](#)

Coana nasal, [305](#)

Coarctação

da aorta, [447](#), [448f](#)

pós-ductal, [447](#)

pré-ductal, [447](#)

Coarctação pós-ductal, [447](#)

Coarctação predutal, [447](#)

Cocaína, [147](#)

Cóccix, [168](#)

Cóclea, [285](#)

Coesina, [4](#)

Colágeno

árvore brônquica e, [359](#)

tipo II, [176-177](#)

Colangiócitos, [353](#)

Colesterol, [27](#)

Colículo inferior, [239](#)

Colículo superior, [239](#)

Coloboma da íris, [285](#)

Coluna eferente do núcleo, [236](#)

Coluna intermédio-lateral cinzenta, [220](#)

Colunas aferentes dos núcleos, [236](#)

Coluna vertebral, [168-172](#)

defeitos do fechamento, [249f](#)

genes *Hox* e, [170](#), [171f](#)

região caudal, [168](#)

região cervical, [168](#)

região do atlas, [168](#)

região do axis, [168](#)

região lombar, [168](#)

região occipital, [168](#)

região sacral, [168](#)

região torácica, [168](#)

superfície, [168](#), [170f](#)

Comissura

anterior, [242](#)

habenular, [242](#)

hipocampal, [242](#)

posterior, [242](#)

Comissura anterior, [242](#)

Comissura habenular, [242](#)

Comissura hipocampal, [242](#)

Comissura posterior, [242](#)

Compactação, [37](#)

Complexo Achaete-Scute, [69q](#)

Complexo de adesão à superfície, [14q](#)

Complexo de destruição, [70](#)

Componente pré-maxilar

da mandíbula, [301](#)

da maxila, [303](#), [304f](#)

Componentes endócrinos do pâncreas, [355](#), [356f](#)

Componentes exócrino do pâncreas, [355](#), [356f](#)

Comunicação intercelular, sistema nervoso, [216](#)

Condensina, [4](#)

Condrocrânio, [173](#), [176f](#), [294](#)

 precusores, [175](#)

Cone, [279](#)

Cone arterioso, [426](#)

Cone de crescimento, [228](#)

Conexina, [442-444](#)

Conexinas, [434](#), [467](#)

Contato mão-face (movimento fetal), [458](#)

Controle de natalidade, [19](#)

Cópula, [326](#)

Coração

 área, [425](#)

 primária, [425](#)

 secundária, [104](#)

 defeitos do septo interatrial, [438-439](#)

 desenvolvimento, [425-434](#)

 inicial, [425-428](#)

 origem celular do, [425-425](#), [426](#)

 dobramento, [426](#), [427f-428f](#)

 formação, [104](#), [105-108](#)

 função cardíaca, iniciação da, [433-434](#), [435f](#)

 inervação, [433](#), [434f](#)

 malformações, [438q-438](#), [444](#)

 septação, [425-434](#)

 átrio e, [430-431](#)

 atrioventricular inicial, [426-428](#), [429f](#)

 separação dos átrios dos ventrículos, [429-431](#)

 tardia, [429-433](#), [429f-430f](#)

 trato de saída e, [431-432](#), [433](#)

 ventrículos, [431](#), [432f](#)

shunt câmara-para-câmara, [438-441](#)

 sistema de condução, iniciação do, [433-434](#), [435f](#)

 trato de saída

 malformações, [441](#), [442f](#)

 septação, [431-432](#), [433](#)

Cordão medular, [93](#)

Cordão sexual primitivo, [391](#)

Cordão umbilical, [104](#), [120](#)

 hérnia umbilical congênita, [350](#)

na placenta madura, [126](#)

Cordas vocais, [359](#)

Cordina, [67](#), [81-82](#)

desenvolvimento arterial e, [415](#)

indução neural e, [84](#)

no nó primitivo, [81-82](#)

notocorda e, [83](#)

sistema nervoso e, [216](#)

Cordomesoderme 80 *See also* [Mesoderme](#)

Coriocarcinoma, [130](#)

Coriocarcinoma, [130](#)

Córion, [117](#), [122-123](#)

definição, [122-123](#)

estreita relação dos tecidos coriônicos e decíduais, [122-123](#)

frondoso, [122-123](#)

liso, [122-123](#), [124f](#)

placenta e, [120-126](#)

Córnea

desenvolvendo, [276-278](#)

desenvolvimento, [278](#)

estroma primário da, [276](#)

Corno dorsal, [220](#)

Corno intermediário, [231](#)

Corno lateral, [220](#)

Corno ventral, [220](#)

Coroide, [282](#)

Corona radiata, [24](#)

penetração na, [28](#)

Corpo albicans, [28](#)

Corpo caloso, [242](#)

Corpo carotídeo, [417](#)

Corpo ciliar, [281](#), [283f](#)

Corpo estriado, [241](#), [242f](#)

Corpo lúteo, [18](#), [27](#)

formação e função do, [27-28](#)

na gravidez, [28](#)

Corpo perineal, [345-347](#)

Corpo pineal, [240](#)

Corpo polar, segundo, [31](#)

Corpo pós-branquial (ultimobranquial), [324](#)

Corpo quadrigêmeo, [239](#)

Corpo residual, [128](#)

Corpo ultimobranquial *See* [Corpo pós-branquial](#)

Corpo vítreo, [282](#)

Corpúsculo de Barr, [43-44](#), [383](#)

Corpúsculo de Hassall, [326](#)

Córtex cerebral, [226](#)

Córtex da adrenal, origem de, [391-394](#)

Corticotrofina, coriônica, [129](#)

Corticotrofina coriônica, [129](#)

Cortisol, fetal, [462](#), [467](#)

Costelas, [168-172](#)

 acessória, [172](#)

 anormalidades, [172](#)

 bifurcada, [172](#)

 formação, [172](#)

 fusionada, [172](#)

Costelas acessórias, [172](#)

Costelas bifurcadas, [172](#)

Costelas fusionadas, [172](#)

COUP-TFII, [414](#)

Coxins atrioventriculares, [426-428](#)

Coxins endocárdicos, [426-428](#), [429f](#)

Coxins volares, [159](#)

CRABP *See* [Proteína ligadora do ácido-retinoico celular](#)

Crânio, [172-176](#), [177](#)

 deformidades, condições clínicas resultante em, [179q](#)

 subdivisões

 neurocrânio, [172-173](#)

 viscerocrânio, [172-173](#)

 vertebrado, organização do, [294](#), [295f](#)

Craniofaringioma, [325](#)

Craniosquise, [248](#)

Craniossinostose, [179q](#)

Crânio vertebral, organização do, [294](#), [295f](#)

CRBP I *See* [Proteína ligadora do retinol celular](#)

Crescente cardíaca, [104](#)

Crescimento intrauterino retardado, doenças infecciosas causando, [144t](#)

C-RET, [350-351](#), [377-379](#)

 metanefro e, [377-379](#)

CRH *See* [Hormônio liberador de corticotrofina](#)

Cricoide, [359](#)

Criptas intestinais, [347-348](#)

Criptorquidismo, [149](#), [404](#)

Crista de Wolff, [111](#)

Crista ectodérmica apical (AER), [168](#), [195-196](#)

Crista mesonéfrica, [391](#)

Crista neural, anterior, [95](#)

Crista neural anterior, [95](#)

Crista neural circunfaríngea, [263](#), [263f-264f](#)

Crista neural cranial, [259-260-262](#)

 defeitos de migração ou morfogênese, [265](#)

Crista neural truncal, [258-258](#), [259](#)

 defeitos da migração ou morfogênese, [265](#)

Cristas epidérmicas, [159](#)

Cristas genitais, [390-391](#)

 região AGM e, [409](#)

Cristas neurais, [93](#), [254-268](#)

 circunfaringeana, [263](#), [263f-264f](#)

 cranial, [259-260-262](#)

 defeitos na migração ou morfogênese, [265](#)

 defeitos de proliferação, [265](#)

 defeitos na migração ou morfogênese, [265](#)

 diferenciação celular, [255-257](#), [258](#)

 defeitos na, [265](#)

 divisões maiores, [258-264](#)

 história do desenvolvimento da, [254-258](#)

 origem, indução e especificação na, [254](#), [255f](#)

 transformação epitélio-mesenquimal e emigração para o tubo neural, [254-255](#)

 migração celular, [255](#), [255f-256f](#)

 segmentação do tubo neural e, [97](#)

 tronco, [258-258](#), [259](#)

 defeitos da migração e morfogênese, [265](#)

 linhagem melanocítica da, [259](#)

 linhagem sensorial, [259](#)

 linhagem simpatoadrenal da, [259](#)

 tumores e defeitos de proliferação, [265](#)

 vagal, [263-264](#)

Crista troncoconal, [431](#)

Crista vagal, [263-264](#)

Cromatina sexual, [43-44](#), [383](#)

Cromossomo sexual

 análise, [151q](#)

números anormais, [143](#)

Cronograma do desenvolvimento cardíaco, [437t](#)

Crossing-over, [4](#)

CSFs *See* [Fator estimulador de colônia](#)

Cúmulus oophorus, [11](#)

Cyp26b 1, [390-391](#)

D

Dazl, [390-391](#)

Decídua basal, [122](#), [123f](#)

Decídua capsular, [122](#)

Decídua parietal, [122](#)

Dedos

coxins volares, [159](#)

unhas, [163f](#)

Defeitos acianóticos, [438q-444](#)

Defeitos ao nascimento *See also* [Defeitos específicos ao nascimento](#)

antibióticos e, [147](#)

diagnóstico e tratamento, [151q](#)

doenças infecciosas causadoras de, [144t](#)

Defeitos cardiovasculares, [144t](#)

Defeitos cianóticos, [438q-444](#)

Defeitos da parede ventral do corpo, [369](#), [371f](#)

Defeitos da septação atrial, [438-439](#)

defeitos da septação interatrial, [438-439](#)

Defeitos de proliferação, crista neural, [265](#)

Defeitos de receptores, [150](#)

Defeitos do septo

atrial, [438-439](#)

interatrial, [438-439](#)

interventricular, [441](#)

Defeitos do septo interatrial, [438-439](#)

Deiscência transabdominal, testicular, [398](#)

Deiscência transinguinal, testicular, [398](#)

Deleção cromossômica, [8q](#), [143](#)

Deleção experimental, [45](#), [46f](#)

Deltex, [69q](#)

Dendritos, [226-227](#)

Dente

desenvolvimento

notocorda e, [220](#), [221f-222f](#)

- organização fundamental na secção transversal, [220-220](#), [222](#)

- erupção e substituição do, [315](#)

- esmalte anormal, [319](#)

- estrutura, anormal, [318-320](#)

- fluorose dental, [319-320](#)

- formação, [307-315](#)

- dentina e esmalte na, [315](#)

- incisos molarizados, [318](#)

- maior, [318](#)

- manchado por tetraciclina, [320](#)

- número anormal de, [316-317](#)

- padronização da dentição, [310](#), [311f](#)

- pequenos, [317-318](#)

- tamanho e forma, anormal, [317-318](#)

Dente manchado por tetraciclina, [320](#)

Dente supranumerário, [317](#)

Dentição, formação da, [310](#), [311f](#)

Dentina

- anormal, [318](#)

- displasia, [318](#)

- formação, [315](#)

- fosfoproteínas, [315](#)

- osteocalcina, [315](#)

Dentogênese imperfeita, [318](#), [319f](#)

Derivados faríngeos, [321f](#)

- desenvolvimento, [315-327](#)

Derivados iniciais, formação do, [75-91](#)

- CAMs e, [85-89](#)

- indução do sistema nervoso e, [80-85](#)

Dermatoglíficos, [158](#)

Dermátomos, [100](#)

Derme, [159-160](#)

- interação da epiderme com, [160-160](#), [161](#)

Dermo-1, [159-160](#)

Dermocrânio, [294](#)

Dermomiótomo, [100](#)

Desenvolvimento da formação integrada, sistema nervoso, [216](#)

Desenvolvimento do, [239f](#)

Desenvolvimento do membro, [193-215](#)

- AER e, [195](#), [196f](#)

- artérias e, [211f](#)

controle axial, [201](#)

controle morfogênético do início, [199-205](#)

segmentação proximodistal e, [199-199](#), [200](#)

desenvolvimento dos dedos e, [202-205](#)

gene Hoxa-13, [201](#), [203f](#)

genes *Hox* e, [201](#), [203f](#)

iniciação do, [193](#), [194f](#)

morte celular e, [202-205](#)

proeminência do broto do membro e, [194-199](#), [195f-196f](#)

propriedades reguladoras e determinação axial, [193-194](#), [195f](#)

sinais moleculares no, [200-202](#), [201f-202f](#)

Desenvolvimento do tecido do membro, [205-211](#)

esqueleto e, [205-206](#)

inervação e, [208](#), [209f](#)

musculatura e, [206-208](#)

tendões e, [208](#)

vascularização e, [208-211](#), [210f-211f](#)

Desenvolvimento embrionário

bases moleculares para, [58-59](#), [74](#)

dos pulmões, [362](#)

Desenvolvimento fetal, [447](#)

Desenvolvimento genético, câncer e, [72](#)

Desenvolvimento genético em *Drosophila*, [59q](#)

Desenvolvimento potencial ou potência, [447](#)

Desenvolvimento sexual, estágio indiferenciado do, [383](#)

Desert hedgehog, [394](#)

Deslocamento congênito do quadril, [148](#)

Deslocamento do quadril, congênito, [148](#)

Desvio câmara para câmara, [438-441](#)

Desvio fetal, [466](#)

Determinação, [85](#)

do gênero, genética, [389-389](#), [390f](#)

gênero gonadal, [391-394](#)

ovários e, [393-394](#)

frontal, [99](#)

sistema nervoso, [216](#)

Determinação genética do gênero, [389-389](#), [390f](#)

Dextrocardia, [87q-88](#)

D-Hand, [426](#)

Diabetes materna, [148](#)

Diafragma

- formação, [367](#), [369f](#)
- hérnias, [369-370](#), [372f](#)
- malformações, [369q-370](#)

Dicéfalo, [163f](#)

Dicer, [71](#)

Dickkopf, [66](#)

Dickkopf 1 *See* [Dkk 1](#)

Dicumarol, [145t](#)

Diencéfalo, [93-94](#), [216-216](#)

- sistema nervoso central e, mudanças estruturais tardias no, [240](#)

Dietilestilbestrol, [145t](#)

Diferenciação, [85](#)

- célula, da crista neural, [255-257](#), [258](#)

- defeitos na, [265](#)

- citodiferenciação, [156](#)

- da célula da crista neural, [255-257](#), [258](#)

- da epiderme, [158](#)

- da formação da placa neural e, [85](#)

- da genitália externa, [402f](#)

- das gônadas, [392f](#)

- do ácino, [357](#)

- do endotélio, [414](#)

- do fator de diferenciação de crescimento-5, [206](#)

- do neurônio autônomo, [232-233](#), [234f](#)

- do pâncreas, [357](#)

- dos ovários, [393-394](#)

- musculatura esquelética, [181-182](#), [183](#)

- no esqueleto, [168](#), [169f](#)

- nos testículos, [391-392](#), [393](#)

- sexual

- anormalidades no, [403](#)

- células de Sertoli no, [393](#)

Diferenciação celular da crista neural, [255-257](#), [258](#) *See also* [Diferenciação](#)

- defeito na, [265](#)

Diferenciação celular, sistema nervoso, [216](#)

Diferenciação eritroide, [411](#)

Diferenciação sexual *See also* [Diferenciação](#)

- anormalidades, [403](#)

- células de Sertoli na, [393q](#), [394](#)

Dígitos

- baqueteamento, [442-444](#)

- desenvolvimento, [202-204](#), [205](#)
- Di-hidrotestosterona, [396](#), [397f](#)
- Dilatador de pupila, [281](#)
- Diploide, [2](#)
- Diploidia, [196](#), [197f](#)
- Disco articular, [302-303](#)
- Disco bilaminar, [75](#)
- Disco intercalar, [189-190](#)
- Disco intervertebral, [172](#)
- Dishevelled, [70](#), [87q-88](#)
- Disostose espôndilo-costal, [2](#), [173q](#)
- Disostose mandibulofacial, [329](#)
- Displasia
 - campomélica, [178](#), [212t](#)
 - cleidocranial, [172](#), [175f](#)
 - dentina, [318](#)
 - ectodérmica, [150](#), [151q](#)
 - frontonasal, [265q](#), [310](#)
 - tanatofórica, [178](#)
- Displasia campomélica, [178](#), [212t](#)
- Displasia cleidocraniana, [172](#), [175f](#), [317](#)
- Displasia ectodérmica, [150](#), [151f](#), [167q](#)
- Displasia ectodérmica hipoidrótica ligada ao X (XLHED), [316](#)
- Displasia frontonasal, [265q](#), [310](#)
- Displasia tanatofórica, [178](#)
- Dispneia, [445](#)
- Distrofia muscular, [189](#)
- Distrofina, [189](#)
- Distúrbios de reabsorção tecidual, [149](#)
- Distúrbios do desenvolvimento, [136-137](#), [151](#) *See also* [distúrbios específicos](#)
 - causas, [141-141](#), [148](#)
 - ambientais, [144-145](#)
 - desconhecidas, [141](#)
 - genéticas, [141](#)
 - desenvolvimento anormal
 - formação dos, [141](#)
 - pele, [167q](#)
 - períodos de susceptibilidade aos, [139-140](#), [141](#)
 - distúrbios do desenvolvimento resultando em malformações, [149-150](#)
 - ausência de morte celular normal e, [149](#)
 - campos defeituosos e, [150](#)

- defeitos de receptor e, [150](#)
- defeitos nas camadas germinativas e, [150](#)
- destruição de estruturas formadas e, [149](#)
- distúrbios na reabsorção tecidual, [149](#)
- duplicação e reversão de assimetria, [149](#)
- efeitos secundários, [150](#)
- falha na formação do tubo, [149](#)
- falha na fusão ou imersão e, [149](#)
- falha na migração e, [149](#)
- falta de indução da interação tecidual e, [149](#)
- hiperplasia e, [149-150](#)
- hipoplasia e, [149-150](#)
- inibição do desenvolvimento e, [149](#)
- efeitos secundários, [150](#)
- estrutural, [140](#)
- fatores ambientais no, [144-145](#)
 - físicos, [148](#)
 - infecção materna, [144-145](#)
 - maternos, [148](#)
 - mecânicos, [148](#)
 - teratógenos químicos, [145-145](#), [147](#)
- fatores genéticos nas malformações, [141](#), [144t](#)
 - estrutura do cromossomo, anormal, [143](#), [144f](#)
 - monossomia e, [142-143](#)
 - mutações genéticas, [143-144](#)
 - número de cromossomos, anormal, [141-143](#)
 - poliploidia e, [141](#)
 - trissomia e, [142-143](#)
- gravidez e, [140](#)
- influências teratogênicas, [141](#)
- nos órgãos, [140-140](#)
- país de origem e, [138](#)
- princípios gerais, [136-141](#)
- raça e, [138](#)
- tipos, [138t](#)

Distúrbios do desenvolvimento resultando em malformações, [149-150](#)

- ausência de morte celular normal e, [149](#)
- campos defeituosos e, [150](#)
- defeitos nas camadas germinativas e, [150](#)
- destruição de estruturas formadas e, [149](#)
- distúrbios na reabsorção tecidual, [149](#)

duplicação e reversão de assimetria, [149](#)

efeitos secundários a outro, [150](#)

falha na formação do tubo, [149](#)

falha na fusão ou imersão e, [149](#)

falha na migração e, [149](#)

falta de indução da interação tecidual e, [149](#)

inibição do desenvolvimento e, [149](#)

Distúrbios do desenvolvimento resultando em malformações (continuação)

defeitos de receptor e, [150](#)

hiperplasia e, [149-150](#)

hipoplasia e, [149-150](#)

Distúrbios na meiose, [8q](#)

Divertículo da glândula tireóidea, [324](#)

desenvolvimento, [324](#)

lobo piramidal da, [324](#)

Divertículo de Meckel, [119](#), [349](#)

Divertículo, intestinal, [350](#), [351f](#)

Divertículo, metanéfrico, [377-379](#)

Divertículo metanéfrico, [377-379](#)

Divisão equatorial, [4](#)

Divisão reducional, [4](#)

Dkk 1 (Dickkopf, [81](#)

Dlx-4, [120](#)

Dlx-5, [287](#)

DNA ribossômico (rDNA), [5](#)

Doença da membrana hialina *See* [Síndrome da angústia respiratória](#)

Doença de Hirschsprung *See* [Megacólon aganglionar congênito](#)

Doença hemolítica, [128](#)

Doença inflamatória pélvica, [54q](#)

Doença policística congênita do rim, [386](#)

Doenças infecciosas causando defeitos no nascimento, [144t](#)

Domínio do grupo de alta mobilidade (HMG), [63](#)

Domínio HMG *See* [Domínio do grupo de alta mobilidade](#)

Dopamina, [16](#)

Drogas antitireóideas, [145t](#)

Drosophila

antennapedia-bitórax, [62](#)

desenvolvimento genético precoce na, [59q](#)

Pax-6 na, [271](#)

segmentação da região rombencefálica e, [95](#)

Duto de Wirsung, [356](#)

Duto nasolacrimal, [282-283](#), [301](#)

Dutos mamários, [167f](#)

Duplicação, [143](#)

distúrbios do desenvolvimento resultando em malformações, [149](#)

intestinal, [350](#), [351f](#)

renal, [384](#)

Duplicação do ureter, [384](#)

Duplicação renal, [384](#)

Dura-máter, [245](#)

Duto arterioso, [415-417](#)

patente, [446-447](#)

Duto arterioso patente, [446-447](#)

Duto biliar intra-hepático, [353](#), [354f](#)

Duto cístico, [354](#)

Duto coletor (metanéfrico), [379](#)

Duto deferente, [26](#), [394](#)

Duto de Wolff, [376](#), [394](#)

Duto endolinfático, [286](#)

Duto, fechamento prematuro do, [446-447](#)

Duto mesonéfrico, [376](#), [394](#)

remanescente, [403](#)

Duto metanéfrico *See* [Dutos coletores](#)

Duto Mülleriano, [394](#)

Duto néfrico primário (pronéfrico), [376](#)

Duto onfalomesentérico, [107](#)

Duto pronéfrico, [103](#)

Dutos biliares, intra-hepático, [354](#)

Dutos eferentes, [393](#)

Dutos genitais, embrionário, [403](#)

Dutos genitais embrionários, estruturas vestigiais a partir, [403](#)

Dutos paramesonéfricos, [394](#)

remanescentes, [403](#)

Dutos semicirculares, [286](#)

Duto tireoglosso, [149](#), [324](#)

remanescente, [330](#)

Duto torácico, [423](#)

Duto venoso, [422](#)

Duto vitelino, [107](#)

malformações, [349](#)

remanescente, [349](#)

E

E12, [183](#)

E box, [183](#)

E-caderina, [37](#), [39](#), [229](#), [380-381](#)

clivagem e, [39](#)

formação hepática e, [353](#)

Ectoderme, [75](#), [79](#)

dorsal, [195-196](#)

interações mesoderme-ectoderme, [197-198](#)

ventral, [195-196](#)

Ectoderme dorsal, [195-196](#)

Ectoderme ventral, [195](#)

Ectodina, [313](#)

Ectodisplasina, [162](#)

Ectopia cardíaca, [369](#), [370f](#)

Ectopia cruzada, [384](#)

Ectopia da glândula paratireóidea ou do tecido tímico, [331](#)

Ectopia do orifício uretral, [384](#), [388f](#)

Ectopia do tecido da glândula tireóidea, [330](#)

Ectopia testicular, [404](#)

Ectrodactilia, [212t](#)

Edar, [162](#)

Edn-1 *See* [Endotelina-1](#)

Ednr, [297](#)

EGR-1, desenvolvimento do dente e, [312](#)

E-Hand, [426](#)

Elemento responsivo ao ácido retinoico (RARE), [71](#)

Elevações auriculares, [290](#)

Eliminação, sistema nervoso, [216](#)

Embrião, [2](#)

clivagem

manipulação experimental do, [45-47](#)

propriedades do desenvolvimento do, [44-45](#)

cultura, [34-34](#), [35](#)

durante a gastrulação, [79](#), [80f](#)

falha, [52](#)

gônadas, [393](#)

implantação, [50-52](#)

estágios da, [51t](#), [53f](#)

no revestimento uterino, [51-52](#)

zona pelúcida e, [51](#)

preservação, [35](#)

pré-viloso, [120](#)

quatro semanas de idade, estruturas básicas do, [111](#)

regulação, [44](#)

totipotente, [45](#), [85](#)

transferência, [33q-33](#), [35](#)

para mãe, [35](#)

transgênico, [46](#), [47f](#)

transporte, [50-52](#)

mecanismo na tuba uterina de, [50-51](#)

zona pelúcida e, [51](#)

Embrião de quatro semanas de idade, estruturas básicas do, [111](#)

aspectos gerais e, [110-111](#), [111f-113f](#)

derivados das camadas germinativas embrionárias e, [111-111](#), [114f](#)

sistema circulatório e, [111](#), [113f](#)

Embrião pré-viloso, [120](#)

Embrião totipotente, [45](#), [85](#)

Embrião transgênico, [46](#), [47f](#)

Eminência genital, [399-401](#)

E mucus, [27](#)

EMX-2, [240-242](#)

En-1 *See* [Engrailed-1](#)

Enamelinas, [315](#)

Endocárdio, [426](#)

Endoderme, [75](#), [79](#)

embrionário, [77](#)

parietal, [76](#), [78f](#)

primitivo, [75](#), [76f](#)

visceral anterior, [75](#), [76f](#)

estabelecimento, [81](#)

gastrulação e, [83](#)

Endoderme embrionária, [77](#)

Endoderme parietal, [76](#), [78f](#)

Endoderme primitivo, [75](#), [76f](#)

Endoderme visceral anterior (hipoblasto), [75](#), [76f](#) *See also* [Endoderme](#)

estabelecimento, [81](#)

gastrulação e, [82f](#), [83](#)

Endométrio, [16](#)

camada basal, [15](#)

camada funcional, [15](#)

Endometriose, [54q](#)

EndosiRNAs *See* [Pequenos RNAs endógenos de interferência](#)

Endotelina-1 (Edn-1), [297](#), [434](#)

desenvolvimento facial e, [299](#)

Endotelina-3, [350-351](#)

Endotélio

corneal, [276](#)

diferenciação, [414](#)

Endotélio corneano, [276](#)

Engrailed, [95](#)

Engrailed-1 (En-1), [95](#), [195](#), [201](#), [224-225](#)

Engrailed-2 (En-2), [95](#), [224-225](#)

Ênteses, [208](#)

Eph A, [99-100](#)

Eph-B4, [414](#)

Ephrin B, [99-100](#)

Ephrin-B2, [414](#)

Ephrin-eph, [347-348](#)

Ephrins, [96](#)

Epiblasto, [75](#)

Epicárdio, [105](#)

Epiderme

anexos, [161-165](#)

glândula mamária e, [164-165](#)

pelo e, [161-161](#), [163](#)

unha e, [163-163](#)

células imigrantes na, [156-158](#)

desenvolvimento estrutural, [156](#), [157f](#)

diferenciação, [158-158](#), [159](#)

interação da derme com, [160-160](#), [161](#)

Epífise, [240](#)

Epigenética controlando a morte celular, [149](#)

Epiglote, [326](#), [359](#)

Epimorfina, [361](#)

Epispádia, [386](#)

Epitálamo, [240](#)

Epitélio

pigmento da retina, [271](#), [279](#)

seminífero, [12](#)

superfície, [15](#)

Epitélio celomático, [391](#)

células, [391](#)

Epitélio pigmentar da retina, [271](#), [279](#)

Epitélio seminífero, [12](#)

Eponíquio, [163](#)

Eritroblasto, [411](#)

Eritroblastos basofílicos, [411](#)

Eritroblastose fetal, [120q](#), [128](#)

Eritroblastos ortocromáticos, [411](#)

Eritrócito, [411](#)

Eritroide, diferenciação, [411](#)

Eritropoetina, [411](#)

Eritropoiese, [410-411](#)

 características estruturais, [411](#), [412f](#)

Escafocefalia, [179q](#)

Esclera, [282](#)

Esclerótomo occipital, [173](#)

Esclerótomos, [100](#)

 occipital, [173](#)

Esfíncter da pupila, [281](#)

Esfíncter pilórico, [342](#)

Esmalte

 anormal, [319](#)

 fluorose, [319-320](#)

 formação, [315](#)

 nó, [313](#), [314f](#)

 órgão, [311](#), [313f](#)

Esôfago, [337-339](#)

 estrutura em corte transversal, [339](#)

 formação, [337-339](#)

 malformações, [343](#)

Espaço perivitelino, [29](#)

 fertilização *in vitro* e, [34-35](#)

Espaço subaracnoide, [245](#)

Esperma

 barreira hematotesticular e, [14q](#)

 estrutura final e maturação funcional do, [7-14](#)

 núcleo, descondensação do, [31](#)

 transporte, [26-26](#), [27](#)

Espermátides, [7](#), [13](#)

 metamorfose, [13](#)

Espermatócito primário, [7](#), [465-466](#)

Espermatócitos

primário, [7](#), [465-466](#)

secundário, [6](#), [13](#)

Espermatócitos secundários, [7](#), [13](#)

Espermatogênese, [12-14](#)

Espermatogênese, [13f](#), [128](#)

Espermatogonia, [6](#)

tipo A/B, [12](#)

Espermatogônia tipo A, [12](#)

Espermatogônia tipo B, [12](#)

Espermatozoide, [13](#)

anormal, [14](#)

Espermatozoide, [128](#)

reconhecimento do óvulo e fusão com, [30](#)

Espinha bífida oculta, [168](#), [248-249](#)

Esplancnopleura, [104](#)

Esqueleto, [165-168](#), [178](#)

apendicular, [177-178](#)

axial, [166](#)

cauda e, [172](#), [175f](#)

coluna vertebral e costelas, [168-172](#)

crânio e, [172-177](#)

genes Hox e, [170-170](#), [171](#)

desenvolvimento do tecido do membro e, [205-206](#)

diferenciação, [168](#), [169f](#)

Esqueleto apendicular, [177-178](#)

Esqueleto axial, [166](#)

cauda do, [172](#), [175f](#)

coluna vertebral e costelas, [168-172](#)

crânio e, [172-177](#)

genes Hox e, [170-170](#), [171](#)

Esquizecefalia, [242](#)

Estabilização, sistema nervoso, [216](#)

Estado diferenciado, ácino, [357](#)

Estado pré-diferenciado, ácino, [357](#)

Estado protodiferenciado, ácino, [357](#)

Estágio canalicular do desenvolvimento pulmonar, [362](#)

Estágio de capuz, dente, [311](#)

Estágio de dilatação, [462](#)

Estágio de expulsão, [467](#)

Estágio de saco terminal do desenvolvimento do pulmão, [362](#)

Estágio de sino, dente, [311](#)

Estágio embrionário bilaminar, [75-76](#), [77f-78f](#)

Estágio indiferenciado do desenvolvimento sexual, [383](#)

Estágio placentário, [467](#)

Estágio pós-natal do desenvolvimento do pulmão, [362](#)

Estágio pseudoglandular do desenvolvimento do pulmão, [362](#), [363f](#)

Estenose

 aórtica, [442-443](#), [444](#)

 congénita, [245](#)

 duodenal, [349](#)

 esofágica, [343](#)

 pulmonar, [442-444](#)

Estenose aórtica, [442-443](#), [444](#)

Estenose duodenal e atresia, [349](#)

Estenose pilórica, [343](#)

Estenose pulmonar, [442-444](#)

Esterno, [172](#), [174f](#)

 anormalidades, [172](#)

 fusão, falha de, [369](#)

Esterno partido, [172](#)

Esticar (movimento fetal), [458](#)

Estigma, [24](#)

Estilopódio, [199](#)

Estômago

 formação, [340-343](#), [340f-341f](#)

 malformações, [343](#)

Estomodeo, [109](#), [294](#)

Estrato basal, [158](#)

Estrato córneo, [158](#)

Estrato espinhoso, [158](#)

Estreptomicina, [145t](#)

Estribo, [288-289](#), [321](#)

Estrógeno, [10-11](#)

 conversão de andrógenos em, [16](#)

Estroma, [9](#)

 da íris, [281](#)

 secundário, [276-278](#)

Estroma primário da córnea, [276](#)

Estroma secundário, [276-278](#)

Estrutura de hélice alada, [63](#)

Estrutura do cromossomo, anormal, [143](#), [144t](#)

Estrutura em hélice, alado, [63](#)

Estruturas formadas, destruição de, [149](#)

Estrutura vestigial do ducto genital embrionário, [403](#)

Estudo clínico do feto, [463q-466](#)

Estudos de rastreamento, marcadores celulares, [181q](#)

Etnias, distúrbios do desenvolvimento e, [138](#)

Eudiplopodia, [196](#), [197f](#)

Eventos de sinalização no intestino, [337](#), [338f](#)

Exógina, [163](#)

Experimentos

- ablação, [45](#)
- adição, [45](#), [46f](#)
- clivagem embrionária e, [45-47](#)
- deleção, [45](#)

Experimentos de ablação, [45](#)

Experimentos de adição, [45](#), [46f](#)

Expressão facial, músculos da, [321](#)

Extensão convergente, [92](#)

Extrofia da bexiga, [386](#), [388f](#)

Eya-1, [272](#)

Eya-2, [272](#)

Eya, indução do placoide e, [269](#)

Ezrina, [40](#)

F

Face

formação, [299-302](#), [299f-302f](#)

malformações, [308q-310](#)

Faixas amnióticas, [148](#)

Falha de fusão, [149](#)

Falha de fusão do esterno, [369](#)

Falha de indução da interação tecidual, [149](#)

Falha de migração, [149](#)

Falha na formação do tubo, [149](#)

Família de genes POU, [62](#)

Família de genes T-box, [62](#)

Família *hedgehog*, [66](#), [67t](#)

indian hedgehog, [107](#), [168](#), [205](#)

shh, [66-68](#), [100](#), [109](#), [198](#)

bolsas faríngeas e, [324](#)

desenvolvimento da orelha interna e, [286](#)

desenvolvimento da próstata e, [396](#)

desenvolvimento dos membros e, [200](#)

gânglio entérico e, [350](#)

holoprosencefalia e, [309-310](#)

intestino anterior e, [347](#)

nó do esmalte e, [313](#)

notocorda e, [83](#)

olho e, [270](#)

padronização do intestino e, [339](#)

placa neural e, [221](#)

proeminência frontonasal e, [298](#)

via, [70](#)

Família MyoD, [183-183](#), [184](#)

regulação, [184](#)

Família Wnt, [66](#), [75](#), [81](#), [164](#)

células mesenquimais e, [199-200](#)

células-tronco intestinais e, [347-348](#)

centro de padronização dorsal e, [240](#)

desenvolvimento da orelha interna e, [286](#)

forma facial e, [299](#)

indução do placoide e, [269](#)

relógio de segmentação e, [99](#)

sistema respiratório e, [359](#)

via, [70](#)

Faringe, [109](#)

desenvolvimento, [315-327](#)

síndromes e anomalias, [329q-331](#)

Fascículo longitudinal medial, [224](#)

Fascículos, [229](#)

Fase proliferativa (ciclo reprodutivo feminino), [17](#)

Fase secretora (ciclo reprodutivo feminino), [18](#)

Fator de aço, [390](#)

Fator de crescimento, [58](#)

células miogênicas e, [182-183](#)

derivado de plaquetas, [414](#)

fator de crescimento de fibroblasto-4, [37](#)

FGF, [66](#), [67t](#)

relógio de segmentação e, [99](#)

TGF- β , [11](#), [63-65](#)

VEGF-A, [414](#)

VEGFR-2, [414](#)

Fator de crescimento de fibroblasto (FGF), [66](#), [67t](#)

células mesenquimais e, [199-200](#)

células miogênicas e, [182-183](#)

formação da costela e, [172](#)

pâncreas e, [355](#)

relógio de segmentação e, [99](#)

vias, [269](#)

Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), [207](#), [394](#), [414](#), [458](#)

formação da costela e, [172](#)

Fator de crescimento do nervo, [231](#)

Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A), [168](#), [414](#)

Fator de crescimento hepático (HGF), [102](#), [206](#)

formação do fígado e, [353](#)

Fator de crescimento semelhante à insulina, [182](#), [458](#)

Fator de crescimento transformante- β (TGF- β), [446](#)

Fator de crescimento transformante- β (TGF- β), [11](#), [63](#), [65f](#), [168](#), [276](#), [305](#), [428](#)

árvore brônquica e, [359-361](#)

células miogênicas e, [182](#)

formação do fígado e, [354](#)

formação do tendão e, [208](#)

Fator de diferenciação colinérgica, [233](#)

Fator de diferenciação de crescimento-5, [206](#)

Fator de necrose tumoral- α , [136](#)

Fator de promoção da maturação (MPF), [9](#)

Fator determinante do testículo, [389](#)

Fator de transcrição da glândula tireóidea-1, [458](#)

Fator de transcrição dupla-hélice, [63](#)

Fator de transcrição *Zinc finger*, [63](#), [64f](#)

Fatores ambientais nos distúrbios do desenvolvimento, [144-145](#)

infecções maternas, [144-145](#)

materno, [148](#)

mecânico, [148](#)

teratógenos químicos, [145-145](#), [147](#)

ácido retinoico, [146-146](#), [147f](#)

agentes antineoplásicos, [146](#)

álcool, [146](#), [147f](#)

antagonistas do ácido fólico, [145](#)

antibióticos, [147](#)

anticonvulsivantes, [145](#), [146f](#)

hormônios andrógenos, [145](#), [146f](#)

outras drogas, [147](#)

sedativos e tranquilizantes, [145-145](#)

Fatores ambientais nos distúrbios do desenvolvimento (Continuação)

físico, [148](#)

outros, [148](#)

radiação ionizante, [148](#)

Fatores de transcrição, [58-60](#), [63](#)

dupla hélice, [63](#)

muscular, [183-183](#)

zinc finger, [63](#), [64f](#)

Fatores estimuladores de colônias (CSFs), [410](#)

Fatores físicos no desenvolvimento de distúrbios, [148](#)

outros, [148](#)

radiação ionizante, [148](#)

Fatores genéticos nas malformações, [141](#)

estrutura do cromossomo, anormal, [143](#), [144f](#)

mutação genética, [143-144](#)

números cromossômicos, anormais, [141-143](#)

cromossomo sexual, [143](#)

monossomia e, [8q](#), [142-142](#), [143](#)

poliploidia e, [8q](#), [141](#)

trissomia e, [8q](#), [142-142](#), [143](#)

Fatores mecânicos no desenvolvimento de distúrbios, [148](#)

Fator esteogênico-1 (SF-1), [391](#)

Fator inibidor-1 de Wnt (WIF-1), [66](#)

Fator inibidor da meiose, [393](#)

Fator inibidor de leucemia (LIF), [51](#), [379](#)

Fator luteolítico uterino, [27](#)

Fator neurotrófico derivado da glia (GDNF), [264](#)

Fator neurotrófico derivado de linhagem de célula glial (GDNF), [377-379](#)

Fator nuclear hepático-3 β , [81-82](#)

Fator nuclear hepático-4 (HFN-4), [354](#)

Fator potenciador muscular-2 (MEF-2), [104](#), [183](#)

Fator precoce de gravidez, [50](#)

Fator regulador miogênico, [183](#)

expressão de, [184](#), [185f](#)

Fator Scatter, [102](#), [206](#)

Fator trófico, [231](#)

Fechamento

defeitos

coluna vertebral, [249f](#)

medula espinhal, [249f](#)

no sistema nervoso, [248-249](#)

no tubo neural, [248](#)

premature

do forame oval, [438-439](#)

dos dutos, [446-447](#)

Fechamento precoce

de duto, [446-447](#)

do forame oval, [438-439](#)

Feixe atrioventricular, [434](#)

Feminino(s)

- anormalidades no sistema de dutos genitais, [404](#)
- genitália externa, [401](#)
 - malformações da, [405](#)
- meiose na, [4-6](#), [61f](#)
- mulher anovulatória, [33](#)
- pseudo-hermafroditismo, [403](#)
- sistema de dutos sexuais, [396-397](#), [398f-400f](#)

Fenda facial

- lateral, [309](#)
- oblíqua, [309](#)

Fenda labial mediana, [309](#)

Fenda palatina, [149](#), [308-308](#), [309](#)

- inibição do desenvolvimento e, [149](#)

Fenitoína, [145](#)

Fertilinas, [30](#)

Fertilização, [28-32](#)

- idade, [22q](#)
- in vitro*, [33-33](#), [35](#)
- o que é realizado pela, [32](#)
- transporte dos gametas e, [24-36](#)

Fertilização *in vitro*, [33-33](#), [35](#)

- cultura embrionária e, [34-34](#), [35](#)
- espaço perivitelino e, [34-35](#)

Feto

- crescimento, [453](#), [456f-457f](#)
- estudo clínico, [463-466](#)
- fisiologia, [453-462](#)
 - circulação e, [453-456](#), [457f](#)
 - função endócrina, [461-462](#)

função renal, [461](#)

movimentos fetais e sensações, [458-458](#), [459](#)

pulmões e sistema respiratório, [456-458](#)

sistema digestório, [459-461](#)

forma, [453](#)

manipulação, [463-466](#)

terapêutica, [466](#)

procedimentos diagnósticos, [463-466](#)

técnicas de amostragem, [465-466](#)

técnicas de imagem, [463-464](#)

Feto arlequin, [167q](#)

Fetografia, [463-464](#)

Fetoscopia, [463-464](#)

FGF-10, [193](#), [303](#), [396](#)

formação do estômago e, [340](#)

morfogênese pulmonar e, [359](#)

padronização do intestino e, [335](#)

FGF-18, [168](#)

FGF-2, [379](#)

FGF-3, [285](#)

FGF-4, [37](#), [107](#)

nó do esmalte e, [313](#)

padronização do intestino e, [335](#)

FGF-8, [95](#), [99](#), [193](#), [305](#)

arcos faríngeos e, [297](#)

desenvolvimento do dente e, [311](#)

sistema nervoso e, [216](#), [226](#)

FGF-9, [344](#)

FGF *See* [Fator de crescimento de fibroblastos](#)

FGFR3 *See* [Receptor 3 de FGF](#)

Fibras de Purkinje, [190](#)

Fibras nervosas

amielínica, [228](#)

camada do olho e, [279](#)

Fibras nervosas amielínicas, [228](#)

Fibronectina, [79](#), [168](#), [229](#)

árvore brônquica e, [359](#)

Fibroplasia retrolental, [148](#)

Fígado

anomalias, [358q](#)

desenvolvimento da função hepática, [354-355](#)

formação, [352-353](#), [354](#)

Filagrina, [158](#)

Filamento terminal, [235](#)

Filopódios, [228](#)

Filtro, [301](#)

Fímbria, [15](#)

Fissura lingual, [330](#), [331f](#)

Fístula pré-auricular, [329-330](#)

Fístulas

intestino posterior, [351](#), [352f](#)

pré-auricular, [329-330](#)

região faríngea, [329-330](#)

traqueoesofágica, [364](#)

úraco, [386](#)

vitelina, [349](#)

Fístula traqueoesofágica, [364](#)

Fístula vitelina, [349](#)

Flagelo, [128](#)

Flexura cefálica, [216](#)

Flexura cervical, [216](#)

Fluido amniótico, condições relacionadas ao, [120q](#)

Fluido cerebrospinal, formação do, [244-245](#)

Fluido folicular, [10-11](#)

Fluido seminal, [26](#)

Fluido tubário, [25](#)

Fluorose dental, [319-320](#)

Focomelia, [136](#), [138](#), [149](#), [212t](#)

síndrome, congênita, [144t](#)

Foice cerebral, [241](#)

Folículo, [7-9](#)

primário, [7](#), [9f](#)

primordial, [7](#)

secundário, [9](#)

Folículo de Graaf *See* [Folículo terciário](#)

Folículo piloso, [161-162](#)

Folículo primário, [7](#), [9f](#)

Folículo secundário, [9-10](#)

Folículos primordiais, [7](#), [393](#)

Folículo terciário (graafiano), [11](#)

Folistatina, [356](#)

indução neural e, [84](#)

Fontanela anterior, [177](#)

Fontanela posterior, [177](#)

Fontanelas, [177](#), [178f](#)

Forame

ceco, [324](#)

incisivo, [304](#)

interventricular, [431](#)

oval, [431](#)

fechamento precoce, [438-439](#)

sonda patente, [468](#)

Forame incisivo, [304](#)

Forame interventricular, [431](#)

Foramen secundo interatrial, [431](#)

Foramen primum interatrial, [430-431](#)

Forame oval patente, [468](#)

Forkhead do mesênquima-1 (MFH-1), [446](#)

Formação articular, [206f-207f](#)

Formação corneana, [276-278](#), [277f-278f](#)

Formação do fígado e, [353](#)

Formação do isocromossomo, [143](#)

Formação do osso intramembranoso, [166](#)

Formação do padrão craniocaudal e segmentação, [222-226](#)

 formação da região mesencefálica, [224-225](#)

 formação da região prosencefálica, [226](#)

 formação da região rombencefálica e medula espinhal, [222-224](#), [224f-225f](#)

Formação óssea, intramembranácea, [166](#)

Fórnix, [242](#)

Fosfodiesterase 3A, [9](#)

Fossas gástricas, [342](#)

Fossa supratonsilar, [323](#)

Fosseta nasal, [305](#)

FoxA, [354](#)

Foxa-2, [107](#)

 histogênese do trato intestinal e, [347](#)

 padronização do intestino e, [335](#)

Foxe-1, [324](#)

Foxe-3, [274](#)

Foxg-1, [226](#)

Foxn-1, bolsas faríngeas e, [324](#)

Foxt-1, [104](#)

Frênulo, [330](#)

Frizzled, [70](#)

FSH *See* [Hormônio folículo estimulante](#)

Fumo durante a gestação, [148](#)

Função cardíaca, iniciação da, [433-434](#), [435f](#)

Função endócrina no feto, [461-462](#)

Função hepática, desenvolvimento da, [354-355](#)

Função neural, desenvolvimento da, [245-248](#)

Fusão das placas, [288](#)

Fusão esternal, falha de, [369](#)

Fusão, falha, [149](#)

Fusão, falha de, [149](#)

G

Gametas, [2](#)

armazenamento, [34](#)

obtenção, [33](#)

produção, estimulação, [33](#)

transporte de, e fertilização, [24-36](#)

Gametogênese, [2-14](#)

fase 1, [2](#)

fase 2, [2-4](#)

fase 3, [4-7](#)

fase 4, [7-14](#)

Gânglio

cadeia simpática, [231](#)

celíaco, [231](#)

colateral, [231](#)

espiral, [288](#)

estatoacústico, [288](#)

mesentérico, [231](#)

simpático, [231](#)

Gânglio basal, [226](#), [241](#)

Gânglio celíaco, [231](#)

Gânglio colateral, [231](#)

Gânglio entérico, [350](#)

Gânglio espiral, [288](#)

Gânglio estadoacústico, [288](#)

Gânglio mesentérico, [231](#)

Gânglio simpático, [231](#)

GAP-43, [229](#)

GAPs *See* [Proteínas associadas ao crescimento](#)

Gastrosquise, [369](#), [371f](#)

Gastrulação, [75](#)

aspectos moleculares da, [81-83](#)

endoderme visceral anterior e, [82f](#), [83](#)

nó primitivo e, [81-82](#)

placa precordial e notocorda, [83](#)

durante o embrião, [79](#), [80f](#)

três camadas germinativas embrionárias e, [76-79](#), [80](#)

GATA-4, [104](#)

histogênese do trato intestinal e, [347](#)

Gata 6, [75](#)

Gbx-2, [95](#)

sistema nervoso e, [216](#)

Gcm-2, bolsas faríngeas e, [324](#)

GDNF *See* [Fator neurotrófico derivado de linhagem de célula glial](#)

Geleia cardíaca, [105](#)

Geleia de Wharton, [126](#)

Gem-1, [120](#)

Gêmeo parasita, [48-50](#), [149](#)

Gêmeos, [49f](#) *See also* [Gestação múltipla](#)

gêmeos dizigóticos, [48-50](#)

gêmeos fraternos, [48-50](#)

gêmeos idênticos, [48-50](#)

gêmeos monozigóticos, [48-50](#)

gêmeos parasitas, [48-50](#), [149](#)

gêmeos siameses, [48-49](#), [50](#), [149](#)

placenta e, [130](#)

Gêmeos dizigóticos, [48-50](#)

Gêmeos fraternos, [48-50](#)

Gêmeos idênticos, [48-50](#)

Gêmeos monozigotos, [48-50](#)

Gêmeos siameses, [48-49](#), [50](#), [149](#)

Gene Dlx, [62](#)

desenvolvimento facial e, [301](#)

Gene Hoxd-3, [201](#), [202f](#)

Gene Hoxd-9, [201](#), [202f](#)

Gênero

determinação genética, [389-389](#), [390f](#)

gênero gonadal e, [391-394](#)

ovários e, [393-394](#)

gonadal

diferenciação dos testículo e, [391-392](#), [393](#)

estabelecimento do, [391-394](#)

origem das gônadas e córtex da adrenal, [391](#)

Gênero gonadal

diferenciação dos testículos e, [391-392](#), [393](#)

Gênero gonadal (Continuação)

estabelecimento, [391-394](#)

origem das gônadas e córtex adrenal, [391](#)

Genes contendo homeobox, [58](#), [61f-62f](#)

família, [62](#)

Genes da família Forkhead (Fox), [63](#)

Genes de efeito materno, [59q](#)

Genes de polaridade segmentar, [59q](#)

Genes Fox *See* [Família dos genes Forkhead](#)

Genes homeóticos, [59q](#)

Genes *gap*, [59q](#)

Genes *Hox*, [60](#), [62f-63f](#), [96](#), [107](#)

coluna vertebral e, [170](#), [171f](#)

desenvolvimento dos membros e, [201-201](#), [203f](#)

esqueleto axial e, [170](#)

grupos parálogos, [60](#)

nas genitais, [396-397](#), [398f](#)

padronização do intestino e, [335](#), [336f](#)

rim e, [376](#)

sistema nervoso e, [216](#)

Genes *knock out*, [46](#)

Genes *pair-rule*, [59q](#)

Genes Msx, [62](#)

Genes Pax, [61](#), [64f](#)

células progenitoras endócrinas e, [357-358](#)

família, [61](#)

Genes Sox, [63](#), [64f](#)

Genes supressores de tumor, [72](#)

Gene T na linha primitiva, [81-82](#)

Gengiva, [311](#)

Genitália externa, [399-401](#)

diferenciação, [402f](#)

feminina, [401](#)

Genitália externa (Continuação)

estágio indiferenciado, [399-401](#)

malformações, [404-405](#)

nas mulheres, [405](#)

nos homens, [404-405](#)

masculina, [401](#), [403f](#)

Genitália, externa *See* [Genitália externa](#)

Germe piloso, [161](#)

Gestação múltipla, placenta e membranas na, [130](#), [133f](#) *See also* [Gêmeos](#)

Gfra-1, metanefro e, [377-379](#)

GIFT *See* [Transferência intrafalopiana de gametas](#)

Gigantismo, [149-150](#)

Giros, [241](#)

Glândula adrenal, [462](#)

Glândula bulbouretral, [394-396](#)

Glândula de Brunner, [460](#)

Glândula lacrimal, [282-283](#)

Glândula paratireoide inferior, [324](#)

Glândula pituitária

anterior (adeno-hipófise), [16](#)

ciclo reprodutivo feminino controlado pela, [16](#)

posterior (neuro-hipófise), [16](#)

Glândula próstata, [26](#), [394-396](#)

desenvolvimento, [396](#)

Glândulas

adrenal, [462](#)

de Brunner, [460](#)

estágio pseudoglandular do desenvolvimento pulmonar, [362](#), [363f](#)

glandula tireóidea, desenvolvimento da, [324](#)

lacrimal, [282-283](#)

mamária, [164-165](#)

controle hormonal da, [164-165](#), [167f](#)

pituitária, ciclo reprodutivo feminino controlado pela, [16](#)

próstata, [26](#)

salivar, [307f](#)

formação da, [307](#)

sebáceas, [161](#)

sistema digestório, [352-358](#)

desenvolvimento da função hepática e, [354-355](#)

formação do fígado e, [352-353](#), [354](#)

formação do pâncreas e, [355-358](#)

uterina, [15-16](#)

Glândulas mamárias, [164-165](#)

controle hormonal da, [164-165](#), [167f](#)

síndrome ulnar-mamária, [212t](#)

Glândulas paratireoides

inferior, [324](#)

superior, [324](#)

Glândulas salivares, [307f](#)

formação, [307](#)

Glândulas sebáceas, [161](#)

Glândulas uterinas, [15](#)

Glândula timo cervical, [326](#)

Glândula tireóidea, [324](#), [359](#)

Gli-3, [194](#), [199](#)

Glicogênio, [16](#), [354](#)

Glote, [359](#)

Glucagon, [357-358](#)

GnRH *See* [Hormônio liberador de gonadotrofinas](#)

Gônadas

- deiscência, [398-399](#)

- deiscência do ovário e, [399](#)

- deiscência do testículo e, [398](#), [400f](#)

- diferenciação, [391](#), [392f](#)

- embrionário, [393](#)

- migração de células germinativas para, [390-391](#)

- origem, [391](#)

Gonadotrofina coriônica, [28](#)

Gonadotrofina coriônica humana (HCG), [16](#), [462](#)

- síntese e secreção, [129](#)

Gonadotrofina da menopausa humana, [33](#)

Gonadotrofina menopausal, [33](#)

Gonadotrofinas

- coriônica, [28](#)

- menopausa humana, [33](#)

Goosecoid no nó primitivo, [81-82](#)

Gradiente cefalocaudal, [92](#)

Grandes lábios, [401](#)

Grânulos de querato-hialina, [158](#)

Grânulos de zimogênio, [357](#)

Gravidez

- abdominal, [54q](#)

- anormalidades estruturais que ocorrem durante, [140](#)

- corpo lúteo da, [27-28](#)

- ectópico, [54q](#), [55f](#)

- estando pronto para, [1-23](#)

- fator precoce de gravidez, [50](#)

- fumo durante, [148](#)

gravidez múltipla, [130](#), [133f](#)

ovário, [54q](#)

preparação do trato reprodutor feminino para, [14-19](#)

tempo [22q](#)

trimestres, [22q](#)

tubária, [54q](#), [54f-55f](#)

Gravidez abdominal, [54q](#)

Gravidez ectópica, [54q](#), [55f](#) *See also* [Gravidez](#)

Gravidez ovariana, [54q](#)

Gravidez tubária, [54q](#), [54f-55f](#)

Gremlina, [67](#), [199](#), [377-379](#)

desenvolvimento do membro e, [200](#)

Grupo box de alta mobilidade, [389](#)

Grupos parálogos, genes *Hox*, [60](#)

Gubernáculo, [398](#)

H

Hand-1, [425](#)

Hand-2, [194](#), [233](#), [425](#)

Haploide, [4](#)

HCG *See* [Gonadotrofina coriônica humana](#)

Hemangioblastos, [107](#), [408](#)

Hemangioma, [448](#), [449f](#)

Hematopoiese, [408](#), [409f](#)

aspectos celulares, [410](#)

células-tronco e, [410](#)

embrionária, [408-409](#)

extraembrionária, [119](#)

intraembrionária, [409](#)

Hematopoiese embrionária, [408-409](#)

Hematopoiese extraembrionária, [119](#)

Hematopoiese intraembrionária, [409](#)

Hemimelias, [205](#), [212t](#)

Hemocitoblastos, [107](#), [410](#)

Hemofilia, [144t](#)

Hemoglobina, síntese e controle, [411](#), [412f](#)

Hepatoblastos, [353](#)

Hepatócitos, [353](#)

Hermafroditismo, [403](#)

Hermafroditismo verdadeiro, [403](#)

Herniação, intestinos e estágios da, [344](#), [345f](#)

Hérnia inguinal congênita, [404](#)

Hérnias

diafragmática, [369-370](#), [372f](#)

inguinal congênita, [404](#)

umbilical congênita, [350](#)

Hérnia umbilical congênita, [350](#)

Hérnia umbilical, congênita, [350](#)

Hesx-1, [324](#)

Heterodímero, [183](#)

Hex, [107](#)

HGF *See* [Fator de crescimento hepático](#)

Hhex, [324](#)

formação hepática e, [352](#)

padronização do intestino e, [335](#), [337](#)

Hialuronidase, [276-278](#)

Hidrâmnio, [120q](#)

Hidrocefalia, [179q](#)

doenças infecciosas causadoras, [144t](#)

Hidrocéfalo, [144t](#), [245](#)

Hidropsia fetal, [128](#)

Hidroxiapatita, [315](#)

Higroma, cístico, [448-449](#)

Higroma cístico, [448-449](#)

Hiperdontia, [317](#)

Hiperplasia, [149-150](#)

Hipertelorismo, [310](#)

Hipertelorismo ocular, [265q](#)

Hipertricose, [167q](#)

Hipertrofia, compensatória, [384](#)

Hipertrofia compensatória, [384](#)

Hipoblasto *See* [Endoderme visceral anterior](#)

Hipodontia, [316](#)

Hipófise

- desenvolvimento, [324-325](#)
- faríngea, [325](#)
- lobo neural, [325q](#)

Hipófise faríngea, [325](#)

Hiponíquio, [163](#)

Hipoplasia, [149-150](#)

- pulmonar, [457](#)
- renal, [384](#)

Hipoplasia pulmonar, [457](#)

Hipoplasia renal, [384](#)

Hipospádia, [404-405](#)

Hipotálamo, [16](#), [240](#)

- ciclo reprodutivo feminino controlado por, [16](#)

Hipótese dentro-fora, [40](#), [42f](#)

Histogênese, [156](#)

HNF-4 *See* [Fator nuclear hepático-4](#)

Holoprosencefalia, [146](#), [226](#), [309-310](#)

formação do olho e, [270](#)

shh e, [309-310](#)

Homeobox, [58](#)

Hormônio da paratireoide, [324](#)

Hormônio de crescimento placentário humano, síntese e secreção, [129](#)

Hormônio folículo estimulante (FSH), [10-11](#)

Hormônio liberador de corticotrofina (CRH), [467](#)

Hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), [16](#), [462](#)

Hormônio liberador do hormônio luteinizante, [306](#)

Hormônio luteinizante (LH), [11](#)

onda, [19](#)

Hormônio relacionado ao hormônio da paratireoide, [164](#)

Hormônios androgênicos, [145](#), [146f](#)

Hormônios gonadotróficos, [16](#)

Hormônios *See also* [hormônios específicos](#)

ciclo reprodutivo feminino e, [19](#)

glândula mamária e, [164-165](#), [167f](#)

placenta, síntese e secreção de, [129](#)

reprodução masculina, [19-20](#), [21f](#)

tímicos, [326](#)

trato reprodutivo feminino controlado por, [16-17](#), [18t](#)

Hormônios tímicos, [326](#)

Hot spots, [4](#)

Hox-9, pâncreas e, [355](#)

Hoxa-10, [394](#)

Hoxa-1, [96](#)

Hoxa-13

desenvolvimento da próstata, [396](#)

desenvolvimento dos membros e, [201-201](#), [203f](#)

HoxA-3, [408](#)

Hoxa-5, formação do estômago e, [340](#)

Hoxb-8, [199](#)

Hoxd-10, [396-397](#)

Hoxd-13

desenvolvimento prostático e, [396](#)

sistema de dutos sexuais e, [396-397](#)

Hox-11, desenvolvimento do baço e, [343](#)

I

Icterícia, [358q](#)

Ictioses, [144t](#), [167q](#)

Id, [183](#)

Idade

fertilização, [22q](#)

menstrual, [22q](#)

parental, [137](#)

Idade dos pais, síndrome de down e, [138](#)

Idade menstrual, [22q](#)

(Ig)-CAMs, [89](#) *See also* [Moléculas de adesão](#)

Ihh, [347](#)

Ilhotas de Langerhans, [356](#)

Ilhotas sanguíneas, [77](#), [107](#), [109f](#)

saco vitelino e, [119](#)

Imagem de ressonância magnética, [463-464](#), [465f](#)

Implantação, [2](#)

clivagem e, [37-57](#)

embrião, [50-52](#)

estágios do, [51t](#)

locais, anormais, [130](#)

Implantação (Continuação)

no revestimento uterino, [51-52](#)

zona pelúcida e, [51](#)

Imprinting parental, [43](#)

condições e síndromes associadas com, [44q](#)

Imunologia, placenta, [129-130](#)

Inativação do cromossomo X, [43-44](#)

Incisivos molarizados, [318](#)

Incompatibilidade de Rh, transferência celular placentária anormal e, [128](#)

Indian hedgehog, [107](#), [168](#), [205](#) *See also* [Família Hedgehog](#)

Indução embrionária, [75](#)

Indução neural, [80](#)

do sistema nervoso, [80-84](#), [85](#)

sinalização molecular em, [84](#)

Indução primária, [80](#)

Indução, sistema nervoso, [216](#)

derivados iniciais e, [80-85](#)

formação inicial da placa neural e, [85](#), [86f](#)

neural, [80-84](#), [85](#)

Indutor, indução embrionária, [75](#)

Inervação

desenvolvimento tecidual dos membros e, [208](#), [209f](#)

do coração, [433](#), [434f](#)

Infecções, materna, [144-144](#), [145](#)

Infecções maternas, [144-144](#), [145](#)

Infertilidade, tratamento de, [33-33](#), [35](#)

Influxo, venoso, [431](#)

Infundíbulo, [15](#)

Inibição do desenvolvimento, [149](#)

Inibição lateral, receptor notch e, [69q](#)

Inibidor de transcrição, [183](#)

Inibina, [12](#), [19](#)

Inserção vilamentosa, [130](#)

Insl-3, [398](#)

Ínsula, [241f-242f](#)

Insulina, [357-358](#)

(α_6 -integrina, [30](#)

Integrinas, [89](#), [158](#), [229](#) *See also* [Molécula de adesão celular](#)

Interação mesodermal-ectodermal, broto do membro e, [197-198](#)

Interações teciduais

 falha indutiva, [149](#)

 no desenvolvimento do dente, [311-313](#), [314f](#)

Interleucina-2, [52](#)

Interleucina-3, [411](#)

Interneurônios, [222](#)

Intestino

 desenvolvimento, [341f](#)

 intestino anterior, [107-107](#)

 padronização do, [335](#), [336f](#)

 intestino médio, [107](#)

 intestino posterior, [107-107](#)

 fistulas no, [351](#), [352f](#)

 padronização, [335-337](#), [335f-337f](#)

 eventos de sinalização no, [337](#), [338f](#)

 expressão do gene Hox e, [335](#), [336f](#)

 neurulação e, [337](#)

 primitivo, [344](#)

 rotação anormal, [350](#), [351f](#)

Intestino anterior, [107-107](#) *See also* [Intestino](#)

 padronização, [335](#), [336f](#)

 shh e, [347](#)

Intestino médio, [107](#)

Intestino posterior, [107-107](#) *See also* [Intestino](#)

fístulas, [351](#), [352f](#)

Intestino primitivo, [344](#)

Intestinos

desenvolvimento do mesentérico e, [345](#), [347-348](#)

duplicação, divertículo e atresia, [350](#), [351f](#)

estágios da herniação, [344](#), [345f](#)

formação, [344-344](#), [349](#)

gânglio entérico e, [350](#)

septação da cloaca, [345-347](#)

histogênese, [347-348](#)

malformações, [349-351](#)

Intumescências aritenoides, [359](#)

Iodeto, [145t](#)

Íris, [281](#), [283f](#), [285](#)

coloboma de, [285](#)

estroma, [281](#)

Isl-1, [187](#)

célula progenitora endócrina, expressão de, [357-358](#)

Islet-1, [222](#)

padronização da dentição e, [310](#)

Isotretinoína, [145t](#)

Istmo, [15](#)

J

Jagged-1, [358q](#), [442-444](#)

Jagged, receptor notch e, [69q](#)

Junção ileocecal, [344](#)

Junção miotendinosa, [208](#)

Junção neuromuscular, [230](#), [232-233](#)

K

Kreisler, [96](#)

Krox 20, [96](#)

L

L1, [229](#)

Lábio leporino, [149](#), [308-308](#), [309](#)

inibição do desenvolvimento e, [149](#)

medial, [309](#)

Lactase, [348](#)

α -lactoalbumina, [164](#)

Lactogênio placentário humano (somatomamotropina), [16](#), [129](#)

Lactose, [348](#)

Lâmina dentária, [311](#)

Lâmina própria, [339](#)

Lâminas palatinas, [303](#), [304f-305f](#)

fusão do septo nasal e, [304](#), [305f](#)

Lâmina terminal, [241](#), [243f](#)

Laminina, [229](#)

Lanugem, [163](#)

Laparoscopia, [33](#)

Laringe, [359](#)

formação, [359](#)

Lef-1, desenvolvimento do dente e, [311](#)

Lefty-1, [75](#), [81](#)

assimetria esquerda-direita e, [87-88](#)

Leito ungueal, [163](#)

Lentes

fibras, [274](#)

formação, [274-275](#), [275f-277f](#)

ligamento suspensor da, [281](#)

núcleo, [274](#), [277f](#)

placoide, [274](#)

sutura, [274](#)

vesícula, [272](#), [273f](#)

Lesões de pele, doenças infecciosas causando, [144t](#)

Lesões ósseas, doenças infecciosas causando, [144t](#)

LH *See* [Hormônio luteinizante](#)

LHX-2, [270](#)

LIF *See* [Fator inibidor de leucemia](#)

Ligamento anterior do maléolo, [321](#)

Ligamento arterioso, [417](#)

Ligamento diafragmático do mesonefro, [399](#)

Ligamento esfenomandibular, [321](#)

Ligamento falciforme, [354](#)

Ligamento inguinal (caudal) do mesonefro, [398](#)

Ligamento largo do útero, [397](#)

Ligamento periodontal, [311](#)

Ligamento redondo do útero, [399](#)

Ligamento suspensor cranial, [398](#)

Ligamento suspensor da lente, [281](#)

Ligamento suspensor do ovário, [399](#)

Ligante heterofílico, [89](#)

Ligante homofílico, [89](#)

Ligantes, [58](#), [68](#)

ambientais, [414](#), [415t](#)

Ligantes ambientais, [414](#), [415t](#)

Lim-1, [83](#)

gônadas e, [391](#)

rim e, [376](#)

Linfangioblastoma, [423](#)

Linfedema, congênito, [448-449](#)

Linfedema congênito, [448-449](#)

Linfócitos B, [326](#), [410](#)

Linfócitos T, [326](#), [410](#)

Língua

fissura, [330](#), [331f](#)

formação, [326-327](#), [328f](#)

malformações, [331](#)

Linhagem celular na histogênese do sistema nervoso central, [219-219](#), [220](#)

Linhagem melanocítica da, [259](#)

linhagem sensitiva da, [259](#)

linhagem simpatoadrenal da, [259](#)

Linha primitiva, [77](#)

genes na, [81-82](#)

indução da, [81](#)

regressão da, [79-80](#)

Linha simiesca, [142](#)

Linhas mamárias, [164](#)

Lissencefalia, [248-249](#)

Lítio, [145t](#)

Litopédio, [54q](#)

Lmx-1b, [201](#)

Lobo piramidal da tireoide, [324](#)

Lobos, acessório, [130](#)

Lobos acessórios, [130](#)

Lobo temporal, [241](#)

Lóbulo neural da hipófise, [324](#)

Locus *brachyury* (T), [62](#)

Lúmen residual, [325](#)

Lunatic fringe, [99](#)

Luteinização, [27](#)

Luteólise, [27](#)

M

Macrodontia, [318](#)

Macroglossia, [330](#)

Macromelia, [212q](#)

Macrostomia, [309](#)

Mãe de aluguel, [35](#)

Maf, [274](#)

Maléolo, [288-289](#)

 ligamento anterior do, [321](#)

Malformação Arnold-Chiari, hidrocéfalo e, [245](#)

Malformação com divisão das mãos e dos pés, [212q](#), [213f](#)

Malformação de Arnold-Chiari e, [245](#)

Malformações capilares, [448](#)

Malformações congênicas, [136](#) *See also* [Desordens do desenvolvimento](#); [Malformações](#)

 causas de, [141-148](#)

 da orelha, [291q](#)

 do olho, [285q](#)

 fatores associados com tipos de, [137](#)

 no sistema nervoso, [248-249](#)

 origens das, [137](#)

Malformações da veia cava, [447](#)

Malformações *See also* [Distúrbios do desenvolvimento](#)

 capilar, [448](#)

 causas, [141-141](#), [148](#)

 ambientais, [144-145](#)

 desconhecidas, [141](#)

 genéticas, [141](#)

 congénita

- da orelha, [291q](#)
- do olho, [285q](#)
- no sistema nervoso, [248-249](#)
- da genitália externa, [404-405](#)
- da língua, [330](#), [331f](#)
- da parede do corpo, [369-370](#)
- das cavidades do corpo, [369-370](#)
- da veia cava, [447](#)
- distúrbios do desenvolvimento resultando em, [149-150](#)
 - ausência de morte celular normal e, [149](#)
 - campos defeituosos e, [150](#)
 - defeito na camada germinativa e, [150](#)
 - defeitos no receptor e, [150](#)
 - destruição de estruturas formadas e, [149](#)
 - distúrbios na reabsorção tecidual e, [149](#)
 - duplicação e reversão de assimetria, [149](#)
 - efeitos secundários de outros, [150](#)
 - falha de formação do tubo, [149](#)
 - falha de fusão ou imersão e, [149](#)
 - falha de migração e, [149](#)
 - hiperplasia e, [149-150](#)
 - hipoplasia e, [149-150](#)
 - indução defeituosa na interação tecidual e, [149](#)
 - inibição do desenvolvimento e, [149](#)
- do coração, [438-438](#), [444](#)
- do diafragma, [369-370](#)
- do sistema linfático, [448-449](#)
- do sistema respiratório, [364q](#)
- dos vasos sanguíneos, [445-449](#)
- do trato de saída, [441](#), [442f](#)

ectrodactilia (mão/pé), [212q](#), [213f](#)

estômago, [343](#)

vascular, [448](#)

Malformações vasculares, [448](#)

artérias e, [415-419](#)

canais linfáticos e, [423](#), [424f](#)

eritropoiese e, [410-411](#)

hematopoiese e

aspectos celulares da, [410](#)

embrionária, [408-409](#)

síntese de hemoglobina e controle, [411](#), [412f](#)

vasos sanguíneos embrionários e, [413-415](#)

veias e, [420-421](#)

Manchas café com leite, [265q](#), [266f](#)

Manchas de vinho do porto, [448](#)

Mandíbula

articulação temporomandibular e relação com a articulação da, [302-303](#)

formação, [299-300](#), [302](#)

Manipulação do feto, [463-466](#)

terapêutica, [466](#)

Mapeamento fetal, [45](#), [77](#)

Marcadores celulares, estudos de rastreamento envolvendo, [181q](#)

Marcas de nascença, [167q](#)

Masculino(s)

anormalidades no sistema de ducto genital, [403-404](#)

genitália externa, [401](#), [403f](#)

malformações do, [404-405](#)

meiose no, [7](#)

pseudo-hermafroditismo, [403](#)

sistema de ducto genital, [394-396](#), [395f-397f](#)

Massa celular interna, [37](#)

Massa intermediária, [240](#)

Massa muscular comum, [207](#)

Massas

- celular interna, [37](#)

- muscular comum, [207](#)

Matriz proximal, [163](#)

Maxila, componentes pré-maxilares da, [303](#), [304f](#)

Meato auditivo externo, [285](#), [323](#)

Mecônio, [348](#), [460](#)

Medula, adrenal, [231](#)

Medula da adrenal, [231](#)

Medula espinhal

- defeitos do fechamento, [249f](#)

- formação e segmentação da, [96-97](#)

- padronização, [222-224](#), [224f-225f](#)

- sistema nervoso central e, mudanças estruturais tardias no, [235](#)

Medula oblonga, [236](#)

MEF-2 *See* [Fator potenciador muscular-2](#)

Megacistite, [466](#)

Megacólon aganglionar, congênito, [233](#), [350-351](#)

Megacólon aganglionar congênito (doença de Hirschsprung), [233](#), [350-351](#)

Meiose

- célula germinativa entrando em, [390-391](#)

- em homens, [7](#)

- em mulheres, [4-6](#), [61f](#)

- estágios da, [4](#), [5f](#)

- realização da, [31-32](#)

- redução do número de cromossomos pela, [4-7](#)

Melanina, [156](#)

Melanoblastos, [156](#)

Melanócitos, [156](#), [197](#)

Melanomas, [156](#)

Melanossomos, [156](#)

Membrana anal, [345-347](#)

Membrana cloacal (proctodeal), [345](#)

Membrana corioalantoide, [278](#)

Membrana de Descemet, [278](#)

Membrana do proctodeo, [109](#), [345](#)

Membrana granulosa, [9-10](#)

Membrana limitante externa, [218](#)

Membrana orofaríngea, [80](#), [109](#), [294](#)

Membrana oronasal, [305](#)

Membrana plasmática postacrossomal, [29](#)

Membranas e tecidos extraembrionários, [117-134](#)

- alantoide e, [119-119](#)
- âmnio e, [117-117](#), [118f-119f](#)
- córion, [120-126](#)
- em gestações múltiplas, [130](#), [133f](#)
- fisiologia placentária e, [126-130](#)
- saco vitelino e, [118-119](#)

Membrana timpânica, [285](#), [289](#)

Membrana urogenital, [345-347](#)

Membro(s)

- anomalias, [212q](#)
- morfogênes, mesoderme no, [197-198](#)
- músculos do, [186-187](#), [188](#)

Meninges, formação da, [244-245](#)

Meningite, [144t](#)

Meningocele, [248-249](#), [250f](#)

Meningoencefalocele, [248-249](#)

Meningótomo, [102](#)

6-mercaptopurina, [146](#)

Mensageiro primário, transdução do sinal, [68-70](#)

Mercúrio, orgânico, [145t](#)

Meromelia, [212t](#)

Mês de nascimento, anencefalia e, [138](#)

Mesencéfalo, [93-94](#), [216](#)

sistema nervoso central e, [238-240](#)

Mesencéfalo, [238-238](#), [240](#)

padronização do, [224-225](#)

Mesênquima

fusão, [149](#)

renal, [380-381](#)

secundário, [100](#)

Mesênquima renal, [380-381](#)

Mesênquima secundário, [100](#)

Mesentério, [362](#)

comum, formação do, [362](#), [365f](#)

estágios do desenvolvimento do, [245](#), [347-348](#)

Mesentério dorsal, [362](#)

Mesentério primário (comum), [362](#)

Mesentério ventral, [362](#)

Mesocárdio, [362](#)

Mesocárdio dorsal, [362](#)

Mesocárdio ventral, [362](#)

Mesocólon, [345](#)

Mesoderme, [75](#)

cardíaco, [77](#), [337](#)

cardiogênico, [104](#)

do início do broto do membro, [196-197](#)

estrutura e composição, [196-197](#)

esplâncnico, [104](#)

extraembrionário, [76-78](#), [117](#)

pedículo do embrião, [104](#)

intermediário, [97](#), [103-103](#)

Pax-2 no, [103](#)

metanéfrico, [378f](#), [379](#)

na morfogênese do membro, [197-198](#)

paraxial, [97-99](#), [103](#), [298](#)

segmentação do, [99](#)

placa lateral, [97](#), [104](#), [299](#)

placa segmental, [97](#)

precordial, [298](#)

somático, [104](#)

Mesoderme, [78](#)

Mesoderme cardíaco, [77](#), [337](#)

Mesoderme cardiogênico, [104](#)

Mesoderme esplâncnico, [104](#)

Mesoderme extraembrionária, [76-78](#), [117](#)

pedúnculo do embrião e, [104](#)

Mesoderme intermediário, [97](#), [103-103](#)

Pax-2 no, [103](#)

Mesoderme metanéfrico, [379f-380f](#)

Mesoderme metanefrogênico, [377-379](#)

Mesoderme paraxial, [97-99](#), [103](#), [298](#)

formação de somitos individuais, [99-100](#)

organização dos somitos e segmentação básica do plano corporal, [100-103](#)

segmentação, [99](#)

Mesoderme precordial, [298](#)

Mesoderme somático, [104](#)

Mesoduodeno, [345](#)

Mesogástrico dorsal, [337](#), [340](#)

Mesogastro ventral, [362](#)

Mesonefros

- ligamento diafragmático e, [399](#)
- ligamento inguinal (caudal) do, [398](#)
- região AGM e, [409](#)

Mesp-2, [99](#)

Metaloproteinases da matriz (MMPs), [24](#), [25f](#)

- formação do fígado e, [353](#)

Metanefro, [376-381](#)

- desenvolvimento, [381](#)
- formação, [378f](#)
- estágios de, [378f](#)

Metaplasia, [85](#)

Metencéfalo, [93-94](#), [216-216](#)

- sistema nervoso central e, [237-238](#), [237f-238f](#)

Metilação, [38](#), [41f](#)

Método de periodicidade (controle de natalidade), [19](#)

Metotrexato, [146](#)

MFH-1 *See* [Forkhead do mesênquima-1](#)

MHC *See* [Cadeia pesada de miosina](#)

Microcefalia, [163f](#), [179q](#), [248-249](#)

- doenças infecciosas causando, [144t](#)

Microdontia, [317-317](#), [318](#)

Microftalmia, [271](#)

- doenças infecciosas causando, [144t](#)

Microftalmos, [285](#)

Microglossia, [330](#)

Micrognatia, [329](#)

MicroRNA (miRNA), [70-71](#), [425](#)

Microtúbulos, [229](#)

Mielencéfalo, [93-94](#)

sistema nervoso central e, mudanças estruturais tardias no, [236](#), [236f-237f](#)

Mielina, [228](#)

Mielinização no sistema nervoso central e periférico, [227f](#)

Mielomeningocele, [248-249](#), [250f](#)

Migração

célula germinativa, [2](#), [3f](#), [390-391](#)

celular, região craniofacial e, [298-299](#)

defeitos, crista e, [265](#)

falha, [149](#)

gonadal, célula germinativa e, [390-391](#)

intercinética nuclear, [269](#)

Migração celular, sistema nervoso, [216](#)

Migração de neuroblastos simpáticos, [231](#)

Migração nuclear intercinética, [269](#)

Migração renal anormal, [384](#), [386f](#)

Mioblasto pós-somítico, [181-181](#)

Miocardina, [190](#), [414](#)

Miocárdio, [105](#)

câmaras, [426](#)

primário, [426](#), [427f](#)

Miocárdio primário, [426](#), [427f](#)

Miogenina, [184](#)

Miométrio, [15](#)

Mionúcleo, [183](#)

Miosina, [182](#), [186](#)

Miostatina, [184](#)

Miótomo, [100](#)

Miótomos occipitais (postótico), [326](#)

Miótomos postóticos *See* [Miótomos occipitais](#)

Miotubos primários, [185](#)

Miotubos secundários, [185](#)

Miotúbulos, [182](#), [185-185](#)

formação, [185f](#)

primário, [185](#)

proteína sintetizada por, [183](#)

secundário, [185](#)

miR-203, [158](#)

miRNA *See* [MicroRNA](#)

Mitf, [271](#), [279](#)

Mitocôndria, [128](#)

Mitose, aumento do numero de células germinativas e, [2-4](#)

Mittelschmerz, [24](#)

MMPs *See* [Metaloproteinasas da matriz](#)

Modelo da onda frontal e do relógio, somitogênese, [99](#), [100f](#)

Modelo de polaridade celular, [40](#), [42f](#)

Mola hidatiforme, [44q](#), [130](#), [132f](#)

Moléculas de adesão celular (CAMs), [85-88](#), [89](#)

distribuição de, [89](#)

neuronal, [231](#)

Moléculas de sinalização, [58](#), [63-67](#)

ação de, [67](#)

família hedgehog, [66](#)

família Wnt, [66](#)

FGF, [66](#)

na indução neural, [84](#)

TGF- β , [63-65](#)

Monossomia, número anormal de cromossomo e, [8q](#), [142-142](#), [143](#)

Monstro acárdico, [130](#), [133f](#)

MOPD *See* [Nanismo primordial osteodisplásico microcefálico](#)

Morfogênese

- crista neural cranial e defeitos da, [265](#)

- defeitos

 - coluna vertebral, [249f](#)

 - medula espinhal, [249f](#)

 - no sistema nervoso, [248-249](#)

 - no tubo neural, [248](#)

- defeitos da crista neural, [265](#)

- do músculo, [186-188](#)

- membro, mesoderme na, [197-198](#)

- tronco da crista neural e defeitos do, [265](#)

Morte celular (apoptose), [27](#), [75](#), [156](#)

- ausência do normal, [149](#)

- desenvolvimento dos dedos e, [202-204](#), [205](#)

- epigeneticamente controlada, [149](#)

- intestinal, [347-348](#)

- neuronal, [231](#)

Mórula, [37](#)

Mosaico, [45](#)

Motoneurônio, [222](#)

Movimento de sobressalto, [458](#)

Movimento respiratório fetal, [458](#)

Movimentos

- extensão convergente, [77](#)

- fetal, [458-458](#), [459](#)

 - tempo de aparecimento, [458-459](#)

 - tipos, [458](#), [460f](#)

Movimentos de extensão convergente, [77](#)

Movimentos do braço ou pernas isolados, [458](#)

Movimentos fetais, [458-458](#), [459](#)

tempo do aparecimento, [458-459](#)

tipos, [458](#), [460f](#)

Movimentos gerais (fetal), [458](#)

MPF *See* [Fator promotor de maturação](#)

Msx-1, [200](#), [202](#), [303](#), [428](#)

desenvolvimento do dente e, [311-312](#)

desenvolvimento facial e, [299](#)

microdontia e, [317-318](#)

padronização da dentição e, [310](#)

placa neural e, [221](#)

Msx-2, [120](#), [164](#), [202](#)

desenvolvimento do dente e, [312](#)

placa neural e, [221](#)

Muco cervical, [27](#)

Muco G, [27](#)

Mucosa, [339](#)

gástrica, [342](#)

Mucosa gástrica, [342](#)

Mucosa gástrica heterotrófica, [343](#)

Mulher anovulatória, [33](#)

Mulher, anovulatória, [33](#)

Musculatura, desenvolvimento tecidual do membro e, [206-208](#)

Musculatura esquelética, [178](#), [181-183](#)

anormalidade da, [189](#)

determinação e diferenciação da, [181-182](#), [183](#)

fator de transcrição muscular e, [183-183](#)

histogênese do músculo e, [185-186](#)

morfogênese do músculo e, [186-188](#)

Músculo cardíaco, [178](#), [189-189](#), [190](#)

Músculo contraente, [208](#)

Músculo eretor do pelo, [161-162](#)

Músculo estapédio, [291](#), [321](#)

Músculo liso, [178](#), [190](#)

Músculos

cardíaco, [189-189](#), [190](#)

contraentes, [208](#)

da cabeça e região cervical, [187-188](#)

do tronco e membros, [186-187](#), [188](#)

epaxial, [186](#)

eretor do pelo, [161-162](#)

esquelético, [181-190](#)

estapédio, [290](#)

fator de transcrição, [183-183](#)

fibras, [183](#)

desenvolvimento, [183](#)

formação, [185f](#)

hipaxial, [186](#)

liso, [190](#)

massa muscular comum, [207](#)

tensor do tímpano, [290](#)

Músculos epaxiais, [186](#)

Músculos hipaxiais, [186](#)

Músculo tensor do tímpano, [290](#)

Mutação com perda da função, [60](#)

Mutação genética recessiva ligada ao X, [144t](#)

Mutações de ganho de função, [60](#), [63f](#)

Mutações genéticas autossômicas dominantes, [144t](#)

Mutações genéticas autossômicas recessivas, [144t](#)

Myf-5, [172](#), [184](#)

Myf-6, [172](#), [184](#)

N

Nanismo, [179](#)

MOPD, [317-318](#)

Nanismo primordial osteodisplásico microcefálico (MOPD), [317-317](#), [318](#)

Nanog, [42](#), [75](#)

Nanos-2, [390-391](#)

Nanos-3, [390](#)

Não disjunção, [6f](#), [8q](#)

Nariz, formação do, [305-306](#)

Nascimento, [453-472](#)

mudanças circulatórias ao, [467-469](#), [469f-470f](#)

parto, [462-467](#)

placenta após, [130](#)

N-caderina, [79](#), [100](#), [168](#), [206](#), [229](#)

N-CAM, [89](#), [168](#) *See also* [Moléculas de adesão celular](#)

Néfrons, [379](#)

Nefrótomo, [376](#)

Neocórtex, [243](#)

Nervo frênico, [365](#)

Nervo hipoglosso, [188](#)

Nervo laríngeo, [359](#)

Nervo laríngeo recorrente, [359](#), [417](#)

Nervo laríngeo superior, [359](#)

Nervo olfatório, [244](#)

Nervo óptico, [273](#)

Nervo periférico

desenvolvimento, relação neurite-alvo durante, [229-230](#), [231](#)

organização estrutural, [226-227](#), [228](#)

processo neuronal, [228](#)

Nervos

cranial, [245](#), [245f-247f](#), [246t](#)

hipoglossal, [188](#)

olfatório, [244](#)

óptico, [273](#)

periférico

desenvolvimento, relação neurite-alvo durante, [229-230](#), [231](#)

Nervos (Continuação)

laríngeo recorrente, [417](#)

Nervos cranianos, [245](#), [245f-247f](#), [247f](#)

Nervos laríngeos recorrentes, [417](#)

Nestina, [219](#)

Nestrina-1, [222](#), [281](#)

Nestrinas, [229](#)

Neuregulina-3, [164](#)

Neuregulinas, [228](#), [434](#)

Neurites

conexões terminais com órgãos, [231](#)

desenvolvimento do nervo periférico e, [229-230](#), [231](#)

padrão de crescimento e mecanismos, [228](#), [228f-230f](#)

Neuroblasto bipolar, [219](#)

Neuroblasto multipolar, [219](#)

Neuroblasto pós-somítico, [219](#)

Neuroblastos, [219](#)

bipolar, [219](#)

multipolar, [219](#)

pos-mitótico, [219](#)

sensorial, [269](#)

unipolar, [219](#)

Neuroblasto sensitivo, [269](#)

Neuroblasto simpático, migração, [231](#)

Neuroblasto unipolar, [219](#)

Neurocrânio, [172-173](#), [176](#), [178f](#)

Neurocristopatias, [265q](#)

Neurofibromas, [265q](#), [266f](#)

Neurofibromatose, [144t](#), [265q](#)

Neurofilamentos, [229](#)

proteína, [219](#)

Neurogenina-3, [357-358](#)

Neurômeros, [94](#), [95f](#)

Neurônio colinérgico, [233](#)

Neurônio pós-ganglionar, [231](#)

Neurônios

adrenérgicos, [233](#)

autônomo, diferenciação do, [232-233](#), [234f](#)

CAMs, e, [231](#)

colinérgico, [233](#)

morte celular, [231](#)

nervos periféricos e, [228](#)

pós-ganglionar, [231](#)

pré-ganglionar, [231](#)

Neurônios adrenérgicos, [233](#)

Neurônios autônomos, diferenciação de, [232-233](#), [234f](#)

Neurônios pré-ganglionares, [231](#)

Neuropilina-1, [276](#)

Neuróporo, [93](#)

Neuróporo anterior, [93](#)

Neuróporo caudal, [216](#)

- Neuróporo cranial, [216](#)
- Neuróporo posterior, [93](#)
- Neurótomo, [103](#)
- Neurotrofina-3, [441](#)
- Neurulação, [92-93](#)
 - do intestino, [337](#)
 - formação do sistema nervoso central e, [93f](#)
- Neurulação (Continuação)
 - formação do tubo neural e, [94f](#)
 - processo de, [92](#)
 - secundário, [93](#)
- Neurulação secundária, [93](#)
- Ninhos celulares, [393](#)
- Nkx-2.1, [240](#)
- Nkx 2-1, [324](#)
- Nkx 2.1, [359](#)
 - malformação do, [364](#)
- Nkx 2-2, [226](#)
- Nkx 2-5, [104](#), [187](#)
 - desenvolvimento do baço e, [343](#)
 - formação do estômago e, [342](#)
- Nkx-5-1, [287](#)
- Nó atrioventricular, [434](#)
- Nodal, [75](#), [81-82](#)
 - assimetria esquerdo-direito e, [87q](#), [88](#)
 - na linha primitiva, [81-82](#)
 - no nó primitivo, [81-82](#)
 - padronização do intestino e, [335](#)
 - sinalização, camada germinativa endodérmica e, [107](#)
- Nó de Hensen, [78](#)

Noggin, [67](#), [100](#)

desenvolvimento arterial e, [415](#)

desenvolvimento do crânio e, [177](#)

formação articular e, [206](#)

indução neural, [84](#)

notocorda, e [83](#)

sistema nervoso e, [216](#)

Nó primitivo, [77](#), [81-82](#)

Nó sinoatrial, [434](#), [435f](#)

Notch, [68](#), [69q](#), [280](#), [414](#)

formação do fígado e, [354](#)

pâncreas e, [356](#)

receptor, inibição lateral e, [69q](#)

relógio de segmentação e, [99](#)

via, [288](#), [414](#)

Notocorda, [77](#), [80](#)

desenvolvimento do tubo neural e, [220-221-222](#)

formação, [81f](#)

na gastrulação, [83](#)

processo, [80](#)

Núcleo, [224](#)

caudato, [241](#)

colunas aferentes/eferentes do, [236](#)

Edinger-Westphal, [239](#)

lentiforme, [241](#)

picnótico, [411](#)

Núcleo caudado, [241](#)

Núcleo de Edinger-Westphal, [239](#)

Núcleo lentiforme, [241](#)

Núcleo picnótico, [411](#)

Núcleo pomposo, [172](#)

Números de cromossomo, anormal, [141-143](#)

- cromossomo sexual, [143](#)

- monossomia e, [8q](#), [142-142](#), [143](#)

- poliploidia e, [8q](#), [141](#)

- trissomia e, [8q](#), [142-142](#), [143](#)

Nutrição histotrófica, [118](#)

Nutrição, istiotrófica, [118](#)

O

Oct-4, [42](#)

Odontoblastos, [311](#), [313f](#)

Olho, [269-283](#)

- coroide, [282](#)

- corpo ciliar, [281](#), [283f](#)

- corpo vítreo, [282](#)

- derivados do cálice óptico e, [279-281](#)

- desenvolvimento, [270-271-273](#), [274](#)

- esclera, [282](#)

- eventos iniciais no estabelecimento da, [270-274](#)

- formação da córnea, [276-277-278](#)

- formação das lentes, [274-275](#), [275f-277f](#)

- glândula lacrimal, [282-283](#)

- íris, [281](#), [283f](#)

- malformação congênita, [285q](#)

- pálpebra, [282-283](#), [284f](#)

- retina, [279-279](#), [281](#)

 - neural, [279-281](#)

- sistema vascular hialoide, [282](#), [284f](#)

Oligodendrócitos, [219](#)

Oligo-hidrâmnios, [120q](#), [148](#), [212q](#), [384](#)

Oligospermia, [34-35](#)

Omento

- maior, [342](#)

- menor, [354](#)

Omento maior, [342](#)

Omento menor, [354](#)

Oncogênese, [72](#)

Onda frontal, [99](#) *See also* [Modelo da onda frontal e do relógio, somitogênese](#)

Onfalocele, [350](#), [369](#)

Orelha, [285-290](#)

- canal, [285](#)

- externa, [285](#)

 - desenvolvimento da, [290](#)

- interna, desenvolvimento da, [285-286-287](#), [288](#)

- malformações congênitas, [291q](#)

- média, desenvolvimento da, [288-289](#), [289f-290f](#)

Orelha externa, desenvolvimento da, [290](#)

Orelha interna, desenvolvimento da, [285-286-287](#), [288](#)

Orelha média

- cavidade, [289](#)

- desenvolvimento, [288-289](#), [289f-290f](#)

Organizador

- cabeça, [83](#)

- gástrula, [84-85](#)

- istmo, [95](#)

- lábio dorsal como, [83](#)

Organizador da cabeça, [83](#)

Organizador da gástrula, [84-85](#)

Organizador ístmico, [95](#), [224-225](#)

- sistema nervoso e, [216](#)

Órgão de Corti, [288](#)

Órgão linfoide central, [326](#)

Órgãos

- distúrbios do desenvolvimento, [140-140](#)

- hiperplasia, [149](#)

- hipoplasia, [149](#)

Órgãos finais, neurites e, [231](#)

Órgãos linfoides

central, [326](#)

desenvolvimento, [326](#), [327f](#)

periféricos, [326](#)

Órgãos linfoides periféricos, [326](#)

Órgãos sensoriais, [269-270](#), [293](#)

olho, [269-283](#)

orelha, [285-290](#)

Órgão vomeronasal, [306](#)

Orifício ureteral, ectópico, [386](#), [388f](#)

Osr-2, padronização da dentição e, [310](#)

Ossificação endocondral, [166](#)

Osso angular, [303](#)

Osso articular, [303](#)

Osso dentário, [303](#)

Osso quadrado, [303](#)

Osteoblastos, [168](#)

Osteogênese imperfeita, [318](#), [319f](#)

Osterix (Osx), [168](#)

Otocisto, [285](#)

Otx-1, [287](#)

Otx-2, [95](#), [280](#)

desenvolvimento facial e, [299](#)

sistema nervoso e, [216](#), [225](#)

Ovários, [15](#)

deiscência, [399](#)

diferenciação, [393-394](#)

ligamento suspensor do, [399](#)

pedúnculo, [393](#)

trato reprodutor feminino e, [16](#)

Ovários rudimentares, [393](#)

Ovócitos, [393](#)

primário, [4](#)

secundário, [6](#)

Ovócito secundário, [6](#)

Ovócitos primários, [4](#)

Ovogênese, [7-10](#), [12](#), [127f](#)

Ovogônia, [4](#), [393](#)

Ovulação, [24](#)

corpo lúteo do, [27-28](#)

transporte do óvulo e espermatozoide, [24-28](#)

Óvulo

ativação metabólica do, [31](#)

contato com o espermatozoide e fusão com, [30](#)

estrutura final e maturação funcional do, [7-14](#)

pró-núcleo no, desenvolvimento do, [31-32](#)

transporte, [24-25](#), [26](#)

Oxicefalia, [179q](#)

Oxitocina, [16](#), [165](#)

P

P21, [182](#), [313](#)

p63, [158](#)

Padrão de formação, sistema nervoso, [216](#)

Palato

formação, [303-304](#), [305](#)

secundário, [303](#)

Palato primário, [301](#), [303](#)

Palato secundário, [303](#)

Paleocórtex, [243](#)

Pálpebras, [282-283](#), [284f](#)

Pâncreas

anormalidades, [358q](#)

anular, [358q](#)

componentes endócrino e exócrino do, [355](#), [356f](#)

diferenciação, [357](#)

formação, [355-358](#)

moléculas de sinalização, [356](#)

tecido pancreático heterotópico, [358q](#)

Pâncreas anular, [358q](#)

Papila dentária, [311](#), [313](#)

Papila dérmica, [161](#)

Papila filiforme, [326](#)

Parácrino, [20](#)

Paradídimo, [394](#)

Parametadiona, [145t](#)

Paraxial, placa lateral, [77](#)

Paraxis, [99-100](#)

Parede corporal, malformações, [369-370](#)

Pars distalis, [325](#)

Pars intermedia, [325](#)

Parto, [462-467](#)

estágio de dilatação, [462](#)

estágio de expulsão, [467](#)

estágio placentário, [467](#)

iniciação, [50f](#), [467](#)

Patched (Ptc), [66](#)

padronização do intestino e, [339](#)

Pavilhão auditivo, [285](#)

Pax-2, [95](#), [224-225](#), [280](#), [286](#)

formação do cálice óptico e, [273](#)

no mesoderme intermediário, [103-103](#)

rim e, [376](#)

Pax-3, [102](#), [184](#)

placa neural, [221](#)

Pax-5, [95](#), [224-225](#)

Pax-6, [225](#), [270](#)

formação do olho e, [271](#)

placódio nasal e, [305](#)

Pax-7, [225](#)

placa neural e, [221](#)

Pax-8, [324](#)

rim e, [376](#)

Pax-9, desenvolvimento do dente e, [311](#)

Pbx-1, [205](#)

desenvolvimento do baço e, [343](#)

Pbx-2, [205](#)

PDE3A *See* [Fosfodiesterase 3A](#)

PDGF *See* [Fator de crescimento derivado de plaqueta](#)

Pdx-1

formação do fígado e, [354](#)

padronização do intestino, [335](#), [337](#)

pâncreas e, [355](#)

Pedúnculo cerebelar superior, [238](#)

Pedúnculo cerebelar, superior, [238](#)

Pedúnculo cerebral, [240](#)

Pedúnculo do corpo, [78](#), [120](#)

mesoderme extraembrionário e, [104](#)

Pedúnculo embrionário, [107-109](#)

Pedúnculo óptico, [273](#), [274f](#)

Pele, anomalias do desenvolvimento, [167q](#) *See also* [Sistema intertegumentar](#)

Pelo, [161-161](#), [163](#)

atriquia [167q](#)

formação, [161f](#), [162](#)

hipertricrose, [167q](#)

padrões, [163](#)

dicéfalo, [163f](#)

microcefalia, [144t](#), [163f](#), [179q](#), [248-249](#)

Peptídeo natriurético atrial, [456](#)

Pequenos lábios, [401](#)

Pequenos RNAs, [70-71](#)

Pequenos RNAs endógenos de interferência (endosRNAs), [70-71](#)

Pericentrina, [317-318](#)

Periderme, [156](#), [157f](#)

Período alveolar do desenvolvimento pulmonar, [362](#)

Período fetal, [453-454-456](#), [472](#)

Período perinatal, respiração no, [469-470](#)

Pés tortos, [142](#)

Pé torto, [148](#), [212q](#)

PGCs *See* [Células germinativas primordiais](#)

Pia mater, [245](#)

piRNAs *See* [RNAs que interagem com Piwi](#)

Pitx-1, [193](#)

desenvolvimento do membro e, [200](#)

padronização da dentição e, [310](#)

Pitx-2

Pitx-2, padronização da dentição e, [310](#)

PKD1, [386](#)

PKD2, [386](#)

Placa alar, [220](#), [235](#)

Placa basal, [220](#), [235](#)

Placa cardiogênica, [105](#)

Placa cloacal, [109](#)

Placa coriônica, [120](#), [124](#)

Placa do chão, [220-221](#)

Placa do teto, [220-222](#)

Placa dutal, formação hepática e, [353](#)

Placa hipofisária, [269](#)

Placa lateral do mesoderme, [97](#), [104](#), [298](#)

Placa neural, [85f](#), [92](#), [216](#)

conceitos fundamentais de desenvolvimento, [85](#)

formação inicial de, [85](#), [86f](#)

neurulação e , [92](#)

ponto de dobramento lateral, [92](#)

ponto de dobramento mediano, [92](#)

Placa precordial, [77](#), [80](#)

na gastrulação, [83](#)

papel das células na, [81-83](#)

Placa segmentária, [97](#)

Placas epiteliais, [126](#)

Placa trofoblástica, [51](#)

Placa uretral, [399-401](#)

Placa uterovaginal, [397](#)

Placenta, [117-134](#)

anomalias, macroscópica, [130](#), [131f-132f](#)

após o nascimento, [130](#)

biópsia das vilosidades coriônicas, [130](#)

circulação, [126](#), [127f](#)

circulação uteroplacentária e, [122](#)

condições patológicas, [130q](#)

coriocarcinoma, [130](#)

córion e, [120-126](#)

fisiologia, [126-128](#), [130](#)

gêmeos e, [130](#)

gestação múltipla, [130](#)

imunologia, [129-130](#)

locais de implantação anormais, [130](#)

madura

- circulação e, [126](#)

- cordão umbilical e, [126](#)

- estrutura da, [124](#), [125f](#)

- estrutura das vilosidades coriônicas e, [126](#), [127f](#)

- formação da, [124](#), [125f](#)

mola hidatiforme

síntese e secreção hormonal, [129](#)

tipo hemocorial, [120](#)

transferência

- anormal, [128q](#)

- celular, [128](#)

- incompatibilidade de Rh e, [128](#)

trato reprodutor feminino e, [16](#)

Placenta prévia, [54q](#), [130](#)

Placódio olfatório, [269](#)

Placódio óptico, [269](#)

Placódios

- cranial, [269](#), [270t](#)

- ectodémico, [97](#), [98f](#)

- epibranquial, [269](#)

- hipofiseal, [269](#)

- lente, [274](#)

- nasal, [305](#), [306f](#)

olfatório, [269](#)

ótico, [269](#)

região pré-placódio, [269](#)

sensitivo, [97](#)

série dorsolateral de, [269](#)

trigeminal, [269](#)

Placódios ectodérmicos, [97](#), [98f](#)

Placódios epibranquiais, [269](#)

Placódios sensoriais, [97](#)

Placódios trigeminais, [269](#)

Placoide cranial, [269](#), [270t](#)

Placoide nasal, [305](#), [306f](#)

Plano corporal embrionário, estabelecimento do básico, [92-116](#)

desenvolvimento da camada endodérmica e, [107-110](#)

desenvolvimento da camada germinativa ectodérmica e, [92-97](#)

neurulação no, [92-93](#)

placódios sensitivos e indução secundária na região cranial, [97](#)

segmentação do tubo neural no, [93-97](#)

desenvolvimento da camada germinativa mesodérmica e

desenvolvimento, [97-107](#)

formação do celoma e, [104](#)

formação do sistema circulatório, [104](#)

mesoderme extraembrionária e pedúnculo do embrião, [104](#)

mesoderme intermediária e, [103-103](#)

mesoderme paraxial

placa lateral da mesoderme e, [104](#)

plano básico do, [97](#), [98f](#)

quatro semanas de idade, estruturas básicas da, [111](#)

aspectos gerais e, [110-111](#), [111f-113f](#)

derivados das camadas germinativas embrionárias e, [111-111](#), [114f](#)

sistema circulatório e, [111](#), [113f](#)

Plexo capilar primário, [413](#)

Plexo mioentérico, [460](#)

Plexos, [231-231](#)

Plexos coroide, [244](#)

Pod-1, desenvolvimento esplênico e, [343](#)

Podócitos, [380](#)

Polaridade da célula planar, [87-88](#), [288](#)

Polegar trifalângico, [212t](#)

Policistina-1, [358q](#), [386](#)

Policistina-2, [358q](#), [386](#)

Policitemia, [438-444](#)

Policromatofilia eritroblástica, [411](#)

Polidactilia, [198](#), [212t](#)

 preaxial, [212t](#)

Polidactilia preaxial, [212t](#)

Poliductina, [358q](#)

Poli-hidrâmnio, [343](#)

Polipeptídeo pancreático, [357-358](#)

Poliploidia, números cromossômicos anormais e, [8q](#), [141](#)

Polisindactilia, [212t](#)

Polispermia

 bloqueio rápido da, [31](#)

 prevenção da, [31](#)

Polo abembrionário, [37](#)

Polo, abembriônário/embrionário, [37](#)

Polo embrionário, [37](#), [51](#)

Ponte, [237](#)

Ponto de articulação mediano, placa neural, [92](#)

Ponto do dobramento lateral, [92](#)

Ponto do dobramento lateral, placa neural, [92](#)

Portal intestinal, [109](#)

Portal intestinal anterior, [107](#)

Portal intestinal posterior, [107](#)

Potenciador de divisão, [69q](#)

Precursor pancreatobiliar, [354](#)

Prega cefálica, [107](#)

Pregas genitais, [399-401](#)

Pregas neurais, [92](#)

Pregas pleuropericárdicas, [363-367](#), [368f](#)

Pregas pleuroperitoniais, [367](#)

Prematuridade, doenças infecciosas causadoras, [144t](#)

Prematuridade infantil, síndrome da angústia respiratória e, [458](#)

Pré-melanossomo, [156](#)

Prikle, [87-88](#)

Primeiro arco faríngeo, [321](#)

Primeiro corpo polar, [6](#)

Primórdio

- bolsa de Rathke, [324](#)
- cardíaco, [105](#)
- proepicárdico, [105](#)

Primórdio adrenocortical, [391](#)

Primórdio cardíaco, [105](#)

Primórdio da glândula tireóidea, [295-297](#), [324](#)

Primórdio do endocárdio, [105](#)

Primórdio do miocárdio, [105](#)

Primórdio, endocárdico, [105](#)

Primórdio hepático, [354](#), [355f](#)

Primórdio pancreático, [355](#)

Primórdio pró-epicárdico, [105](#)

Proatlas, [172](#)

Probóscide, [309-310](#)

Procedimentos diagnósticos, fetal, [463-466](#)

técnicas amostrais, [465-466](#)

técnicas de imagem, [463-464](#)

Processo costal, [168](#)

Processo infundibular, [240](#), [324](#)

Processo maxilar, [299](#)

Processo molecular no desenvolvimento embrionário, [73](#)

fator de transcrição e, [58-63](#)

Processo odontoide, [172](#)

Processo palatino lateral, [303](#)

Processo palatino mediano, [303](#)

Processos moleculares no, [73](#)

Processos nasolaterais, [299](#), [305](#)

Processos nasomediais, [299](#), [305](#)

Processo xifoide, fenda, [172](#)

Processo xifoide partido, [172](#)

Proctodeo, [109](#), [345](#)

Proeminência frontonasal, [298-299](#)

Proeminência lingual lateral, [326](#)

Proeminência mandibular, [298](#)

Proeminências genitais, [399-401](#)

Pró-epicárdio, [426](#)

Pró-eritroblasto, [411](#), [412f](#)

Progesterona, [16](#)

Programação condrogênica, [168](#)

Programação osteogênica, [168](#)

Projeção trofodérmica, [51](#)

Prolactina, [16](#)

Proliferação, sistema nervoso, [216](#)

Pronéfro, [103](#), [376](#)

Pró-núcleo, [31](#)

no óvulo, desenvolvimento do, [31-32](#)

Propiltiouracila, [145t](#)

Prosencéfalo, [93-94](#), [216](#)

Prosômeros, [94](#), [222](#), [226](#)

na região encefálica anterior, [226](#)

Prostaglandina F2, [27](#)

Protaminas, [13](#)

Proteína AGO *See* [Proteína argonauta](#)

Proteína argonauta (AGO), [71](#)

Proteína CD9, [30](#)

Proteína cristalina, [274](#)

Proteína dupla-hélice, básica, [63](#)

Proteína glial fibrilar ácida, [219](#)

Proteína ligadora de ácido retinoico celular (CRABP I), [71](#)

Proteína ligadora de andrógenos, [20](#)

Proteína ligadora de retinol celular (CRBP I), [71](#)

Proteína morfogenética óssea-2 (BMP-2), [199](#), [202-203](#), [303](#), [426](#)

desenvolvimento do dente e, [311](#)

nó do esmalte e, [313](#)

Proteína morfogenética óssea-4 (BMP-4), [79](#), [107](#), [164](#), [208](#), [280](#)

bolsas faríngeas e, [324](#)

desenvolvimento da face e, [300](#)

desenvolvimento da próstata e, [396](#)

desenvolvimento do dente e, [311-312](#)

indução neural e, [84](#)

metanefros e, [379](#)

nó do esmalte e, [313](#)

padronização dentária e, [310](#)

padronização do intestino e, [339](#)

sistema nervoso e, [216](#)

sistema respiratório e, [364](#)

Proteína morfogenética óssea-7 (BMP-7), [379](#)

nó do esmalte e, [313](#)

Proteína S-100, [151q](#)

Proteínas associadas ao crescimento (GAPs), [229](#)

Proteínas de homeodomínio, [58-62](#)

Proteínas Lim, [62](#)

Proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), [65](#), [66t](#), [377-379](#)

centro de padronização dorsal, [240](#)

formação da costela e, [172](#)

indução do placoide e, [269](#)

metanefros e, [377-379](#)

trato intestinal e, [347-348](#)

Proteínas Robo, [222](#)

Proteínas Slit, [222](#)

Proteínas Smad, [70](#)

Proteína treacle, [329](#)

Proteoglicanas sulfato de condroitina, [100](#)

Proteoglicano cartilagem-específico, [177](#)

Proteoglicano, cartilagem-específico, [177](#)

Protimócitos, [326](#)

Proto-oncogenes, [72](#)

Prox-1, [414](#)

canais linfáticos e, [423](#)

Pseudo-hermafroditismo, [403](#)

feminino, [403](#)

masculino, [403](#)

Psoríase, [158](#)

Ptc *See* [Patched](#)

Ptf-1a, pâncreas e, [355](#)

Pulmão

- brotos, [359](#)

- cistos congênitos, [364](#)

- desenvolvimento, período alveolar do, [362](#)

- estágio de saco terminal, [362](#)

- estágio pós-natal, [362](#)

- estágio pseudoglandular, [362](#), [363f](#)

- estágios do desenvolvimento do, [362](#)

 - estágio canalicular, [362](#)

 - estágio embrionário, [362](#)

- fetal, [456-458](#)

- malformações, macroscópicas, [364](#)

- morfogênese, [359](#)

- padrão de ramificações, [359](#), [360f](#)

- respiração no período perinatal, [469-470](#)

Q

Quarto arco faríngeo, [323](#)

Quarto ventrículo, [236](#)

Queratina, [167q](#)

Queratinócitos, [158](#)

Quiasma óptico, [242](#)

Quimeras, [45](#)

Quimiocina CC121, [326](#)

R

Radiação, ionizante, [148](#)

Radiação ionizante, [148](#)

Radical *fringe*, [195](#), [201](#)

Radiografias, [463-464](#)

Rafe, [401](#)

Raiz motora ventral, [220](#)

Ramo arterial intersegmentar dorsal, [417](#)

Ramo comunicante branco, [231](#)

Ramo comunicante cinzento, [231-231](#)

Ramo lateral da artéria segmentar, [417](#)

Ramos arteriais segmentares ventrais, [417](#)

Ramos do feixe, [434](#)

Raquisquite, [248](#), [249f](#)

RARE *See* [Elemento responsivo ao ácido retinoico](#)

RAR *See* [Receptor do ácido retinoico](#)

RAX, [270](#)

Razão lecitina- esfingomielina, [120q](#)

rDNA *See* [DNA ribossomal](#)

Reação acrossômica, [29](#)

Reação decidual, [52](#), [122](#)

Reação zonal, [31](#)

Reações

acrossômica, [29](#)

decidual, [52](#)

zonal, [31](#)

Receptor 3 de fator de crescimento endotelial vascular, [423](#)

Receptor 3 de FGF, [178](#)

Receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR-2), [414](#)

Receptor do ácido retinoico (RAR), [71](#)

Receptores de acetilcolina, [230](#)

Receptores de superfície celular, [68](#)

Receptores moleculares, [58](#), [68](#)

Receptor retinoico X (RXR), [71](#)

Rede ovariana, [393](#)

Rede testicular, [393](#)

Reeler, [234](#)

Reelina, [234](#)

Reflexo pupilar à luz, [459](#)

Região AGM *See* [Aorta/crista genital/região mesonéfrica](#)

Região caudal, [168](#)

Região cervical, [168](#)

músculos da, [187-188](#)

Região cranial

indução secundária na, [97](#)

ossos da, [176](#), [177q](#)

placoides sensoriais na, [97](#)

veias para, [421](#), [422f](#)

Região craniofacial

estabelecimento do padrão da, [297-298](#), [299](#)

migração celular e deslocamento de tecidos na, [298-299](#)

segmentação, [294](#), [296f](#)

Região do estomodeo, desenvolvimento interno, [323-327](#)

Região encefálica posterior, [238f](#)

padronização da, [222-224](#), [224f-225f](#)

rombômeros e, [222](#), [226f](#)

segmentação da, [95-96](#)

Drosophila e, [95](#)

Região equatorial, [30](#)

Região facial, desenvolvimento da

articulação temporomandibular e, [302-303](#)

dentes e, formação da, [307-315](#)

formação da face e mandíbula na, [299-300-302](#)

formação do nariz e aparato olfatório e, [305-306](#)

formação do palato e, [303-304](#), [305](#)

glândulas salivares e, formação da, [307](#)

Região faríngea

cistos laterais, seios e fístulas, [329-330](#)

desenvolvimento externo, [315-321](#), [323](#)

desenvolvimento interno, [323-327](#)

organização fundamental, [295-297](#)

Região lombar, [168](#)

Região occipital (coluna vertebral), [168](#)

Região oral, malformações, [308-310](#)

Região pré-placoidal, [269](#)

Região prosencefálica

padronização, [226](#)

prosômeros na, [226](#)

Região sacral, [168](#)

Região torácica, [168](#)

Regra de Bateson, [48-50](#)

Regulação, embrião, [44](#)

Regulação epigenética, [38](#)

Reprodução masculina, interação hormonal envolvida na, [19-20](#), [21f](#)

Repulsão por contato, [228](#)

Repulsão química, [228](#)

Resposta imune celular, [326](#)

Resposta imune-humoral, [326](#)

Resposta tecidual, indução embrionária, [75](#)

Restrição, [85](#)

Retardamento mental

doenças infecciosas causadoras de, [144t](#)

malformação congênita do sistema nervoso e, [248-249](#)

Retardo do crescimento fetal, [144t](#)

Reticulócitos, [411](#)

Retículo epitelial, [326](#)

Retículo estrelado, órgão do esmalte, [311](#)

Retina, [279-279](#), [281](#)

artéria central, [282](#)

camada nuclear externa, [279](#)

camada nuclear interna, [279](#)

camada plexiforme externa, [279](#)

camada plexiforme interna, [279](#)

célula amácrina, [279](#)

células horizontais, [279](#)

neural, [271](#), [279-280-281](#), [282f](#)

Retina neural, [271](#), [279-280-281](#), [282f](#)

Retinol *See* [Vitamina A](#)

Reto, [345-347](#)

Retorno pulmonar, anomalia, [447](#), [449f](#)

Retorno pulmonar anômalo, [447](#), [449f](#)

Retorno pulmonar total anormal, [447](#)

Retroflexão da cabeça, [458](#)

Reversão de assimetria, desenvolvimento de distúrbios resultando em malformações e, [149](#)

Revestimento do útero, implantação no, [51-52](#)

Revestimento endocárdico, [105](#)

Rim

desenvolvimento, mudanças tardias no, [381-382](#), [383](#)

doença policística do, [386](#), [387f](#)

ferradura, [384](#), [387f](#)

forma inicial do, [376-377](#)

função fetal do, [461](#)

pélvico, [149](#)

anomalias do, [384](#)

supranumerário, [384](#)

Rim em ferradura, [384](#), [387f](#)

Rim policístico, [386](#), [387f](#)

doenças, [144t](#), [358q](#)

Rim supranumerário, [384](#)

Rinencéfalo, [243](#), [244f](#)

Rins pélvicos, [149](#)

anomalias do, [384](#)

RNA *See* [Ácido ribonucleico](#)

RNAs que interagem com Piwi (piRNAs), [70-71](#)

Robo-2, metanéfro e, [377-379](#)

Rombencéfalo, [93-94](#), [216](#)

secundário, [226](#)

subdivisão, [216-216](#)

Rombencéfalo secundário, [226](#)

Rombômeros, [94](#), [222](#)

encéfalo posterior e, [222](#), [226f](#)

sistema nervoso e, [216](#)

Rotação lateral da cabeça (movimento fetal), [458](#)

Rotação renal anormal, [384](#)

rRNA *See* [Ácido ribonucleico ribossomal](#)

Rspo-1, diferenciação ovariana e, [393](#)

Rugas, [342](#)

Runx-1, [408](#)

Runx-2, [168](#)

RXR *See* [Receptor X retinoico](#)

S

Saco aórtico, [415](#)

Saco conjuntival, [282-283](#)

Saco dentário, [311](#)

Saco lacrimal, [301](#)

Saco linfático jugular, [423](#)

Saco linfático posterior, [423](#)

Saco linfático primário, [423](#)

Saco linfático retroperitoneal, [423](#)

Sacos linfáticos, [423](#)

Saco vitelino, [107-109](#), [118-119](#)

 ilhotas sanguíneas e, [119](#)

Saco vitelino primário, [76](#)

Sacro, [168](#)

Saliências linguais, lateral, [326](#)

Sangue e vasos sanguíneos

 desenvolvimento, [408-423](#)

 artérias e, [415-419](#)

 canais linfáticos e, [423](#), [424f](#)

 eritropoiese e, [410-411](#)

 hematopoiese e, [408-409](#)

 síntese e controle da hemoglobina, [411](#), [412f](#)

 veias e, [420-421](#)

 embrionários, [413-413](#), [415](#)

 formação, [107](#)

 malformações, [445-449](#)

Sarcômeros, [183](#)

Scleraxis (Scx), [102](#), [208](#)

Sedativos, [145-145](#)

Segmentação

 genes, [96](#)

 no tubo neural, [93-97](#)

 crista neural e, [97](#)

manifestações morfológicas do, [93-94](#)

mecanismos iniciais, [95](#), [96f](#)

região do encéfalo posterior e, [95-96](#)

relógio, [99](#)

somitogênese, [99](#)

Segmentação próximo-distal, [199-199](#), [200](#)

Segmento intermaxilar, [301](#)

Segmento mural da tuba uterina, [15](#)

Segundo arco faríngeo, [321](#)

Seio cervical, [323](#)

Seio coronário, [421](#), [431](#)

Seio marginal, [208](#)

Seios, [329-330](#)

auricular, [291](#)

coronário, [421](#), [431](#)

marginal, [208](#)

pré-auricular, [329-330](#)

região faríngea, [329-330](#)

uracal, [386](#)

Seios periauriculares, [329-330](#)

Seio urogenital, [345-347](#)

Seio venoso, [420-421](#)

reposicionamento, [431](#)

Semaforina 3A, [276](#)

Semaforinas, [229](#)

Sêmen, [26](#)

Septação atrioventricular do coração, [426-428](#), [429f](#)

Septo interventricular, [431](#)

defeitos, [441](#)

Septo nasal, [304](#)

prateleiras palatinas e fusão da, [304](#), [305f](#)

Septo transverso, [337](#)

formação, [363-366](#), [367](#)

Septo urorretal, [345](#)

Septum primum interatrial, [430-431](#)

Septum secundum, [431](#)

Sequência Potter, [384](#), [385f-386f](#)

Serie dorsolateral de placódios, [269](#)

Serina/treonina quinase, [68](#)

Sexto arco aórtico, [415](#)

SF-1 *See* [Fator esteroideogênico-1](#)

Shh *See* [Sonic hedgehog](#)

Sífilis *See* [Treponema pallidum](#)

Sinalização molecular no desenvolvimento do membro, [200-201](#), [202](#)

Sinalização morfogenética, broto do membro e, [198-199](#)

Sinapse, [230](#)

Sinciciotrofoblasto, [51](#), [120](#)

Sindactilia, [149](#), [203](#), [205f](#), [212t](#)

polisindactilia, [212t](#)

Sindecan, [359-361](#)

desenvolvimento do dente e, [312](#)

Sindetomo, [100-103](#)

Sindrocondose, [175](#)

Síndrome alcoólica fetal, [128q](#), [146](#), [147f](#)

Síndrome Cri-Du-Chat, [143](#)

Síndrome da angústia respiratória (doença da membrana hialina), [364](#)

crianças prematuras, [458](#)

Síndrome da feminização testicular, [144t](#), [164](#), [166f](#), [396](#), [403](#)

Síndrome da focomegalia congênita, [144t](#)

Síndrome da insensibilidade ao andrógeno, [164](#)

Síndrome da regressão caudal, [150](#)

Síndrome da sinpolidactilia, [212t](#)

Síndrome da transfusão feto-fetal, [130](#)

Síndrome de Alagille, [358q](#), [442-444](#)

Síndrome de Angelman, [44q](#)

Síndrome de Apert, [212t](#)

Síndrome de Beckwith-Wiedemann, [44q](#)

Síndrome de Crouzon, [144t](#), [179q](#), [180f](#)

Síndrome de DiGeorge, [263](#), [265q](#), [315-320](#), [331](#)

Síndrome de Down, [139f](#), [142](#)

 diagnóstico, [151q](#)

 idade dos pais, [138](#)

Síndrome de Ehlers-Danlos, [167q](#)

Síndrome de Grebe, [212t](#)

Síndrome de Greig, [212t](#)

Síndrome de Hunter-Thompson, [212t](#)

Síndrome de Jackson-Weiss, [212t](#)

Síndrome de Kallmann, [306](#)

Síndrome de Kartagener, [87-88](#)

Síndrome de Klippel-Feil, [173q](#)

Síndrome de Meckel, [309-310](#)

Síndrome de Pallister-Hall, [212t](#)

Síndrome de Pfeiffer, [212t](#)

Síndrome de Pierre Robin, [329](#)

Síndrome de Prader-Willi, [44q](#)

Síndrome de Treacher Collins, [329](#)

Síndrome de Turner, [142](#), [403](#)

Síndrome de Waardenburg, [212t](#), [265q](#)

Síndrome dos cílios imóveis, [25](#)

Síndrome Holt-Oram, [212t](#), [438-439](#), [442-444](#)

Síndrome KBG, [318](#)

Síndrome mão-pé-genital, [212t](#)

Síndrome Prune belly, [186](#), [187f](#)

Síndrome tricorrinofalangiana, [317](#)

Síndrome ulnar-mamária, [212t](#)

Sintrofoblasto, [51](#)

Sinusoides, [354](#)

Sirenomelia, [150](#)

Sistema cardiovascular, [408-452](#)

circulação fetal, [434-436](#), [437](#)

cronograma do desenvolvimento cardíaco e, [437t](#)

desenvolvimento do sistema vascular e sangue, [408-423](#)

aspectos celulares da hematopoiese e, [410](#)

hematopoiese embrionária e, [408-409](#)

desenvolvimento e septação do coração

função cardíaca e iniciação do sistema de condução, [433-434](#)

inervação e, [433](#)

inicial, [425-428](#)

tardio, [429-433](#)

Sistema circulatório *See also* [Sistema cardiovascular](#)

embrião de 4 semanas de idade, [111](#), [113f](#)

formação, [104](#)

coração e grandes vasos e, [104-105-107](#), [108f](#)

placentário, [126](#), [127f](#)

Sistema de autodiferenciação, [193](#)

Sistema de condução, [190](#)

do coração, [433-434](#)

Sistema de dutos genitais, anormalidades, [403-404](#)

em homens, [403-404](#)

em mulheres, [404](#)

Sistema de dutos sexuais

feminino, [396-397](#), [398f-400f](#)

indiferenciado, [394](#), [395f](#)

masculino, [394-395-396](#), [397f](#)

Sistema, derivados adultos do, [415](#), [417t](#)

Sistema digestório, [335-358](#)

baço e, desenvolvimento do, [343-343](#), [344](#)

cronograma do desenvolvimento, [344t](#)

fetal, [459-461](#)

formação do esôfago, [337-339](#)

formação do estômago, [340-341](#), [343](#)

formação intestinal, [344-349](#)

glândulas, [352-358](#)

desenvolvimento funcional hepático e, [354-355](#)

formação do fígado e, [352-353](#), [354](#)

formação do pâncreas e, [355-358](#)

malformações, [343q](#)

padronização do intestino e, [335-336-337](#)

Sistema genital, [383-389](#), [394](#)

célula germinativa e, [390-391](#)

deiscência das gônadas, [398-399](#)

determinação genética do gênero, [389-389](#), [390f](#)

ovários e, [393-394](#)

sexo gonadal, [398-399](#)

genes *Hox* no, [396-397](#), [398f](#)

malformações, [403-405](#)

sistema de dutos genitais

fêmea, [396-397](#), [398f-400f](#)

indiferente, [394](#), [395f](#)

macho, [394-395-396](#), [397f](#)

Sistema intertegumentar, [155-165](#)

- anomalias, [167q](#)

- derme, [159-160](#)

- interação dermal-epidermal, [160-160](#), [161](#)

Sistema linfático, malformações do, [448-449](#)

Sistema muscular, [178-180](#), [190](#)

- músculo cardíaco, [189-180](#), [190](#)

- músculo esquelético, [181](#)

 - anormalidades do, [189](#)

 - determinação e diferenciação do, [181-182](#), [183](#)

Sistema muscular (Continuação)

- músculo liso, [190](#)

- tipos de musculatura, [178](#)

Sistema nervoso, [216-253](#)

- autônomo, [231-233](#)

 - diferenciação neuronal autônoma e, [232-233](#), [234f](#)

 - megacólon aganglionar congênito, [233](#)

 - sistema nervoso parassimpático e, [232](#), [233f](#)

 - sistema nervoso simpático e, [231-231](#), [232f](#)

- central

 - formação, [93f](#)

 - histogênese, [218-219](#), [220](#)

 - mielinização no, [227f](#)

 - mudanças estruturais tardias, [233-244](#)

 - sistema nervoso periférico e, [227](#)

- comunicação intercelular, [216](#)

- defeitos de fechamento, [248-249](#)

- desenvolvimento da função neural, [245-248](#)

- desenvolvimento do padrão integrado, [216](#)

- determinação, [216](#)

diferenciação celular, [216](#)

eliminação, [216](#)

estabelecimento, [216](#)

estabilização, [216](#)

fluido cerebroespinal, [244-245](#)

formação do padrão, [216](#)

formação do padrão craniocaudal e segmentação, [222-226](#)

formação inicial do, [216-216](#), [217f](#)

indução, [216](#)

- derivados iniciais e, [80-85](#)

- formação inicial da placa neural e, [85](#), [86f](#)

- neural, [80-84](#), [85](#)

malformações congênitas, [248-249](#)

meninges, [244-245](#)

migração celular, [216](#)

nervos cranianos, [245](#), [245f-247f](#), [246t](#)

parassimpático, [232](#), [233f](#)

periférico, [226-231](#)

- mielinização no, [227f](#)

- neuritos e conexões terminais com órgãos e, [231](#)

- organização estrutural do nervo periférico, [226-227](#), [228](#)

- padrões e mecanismos de crescimento de neuritos, [228](#), [228f-230f](#)

- sistema nervoso central e, [227](#)

proliferação, [216](#)

simpático, [231-231](#), [232f](#)

sinapse, [216](#)

ventrículos, [244-245](#)

Sistema nervoso autônomo, [231-233](#)

- diferenciação do neurônio autônomo e, [232-233](#), [234f](#)

- megacólon aganglionar congênito, [233](#)

sistema nervoso parassimpático e, [232](#), [233f](#)

sistema nervoso simpático e, [231-231](#), [232f](#)

Sistema nervoso central *See also* [Sistema nervoso](#)

formação, [93f](#)

histogênese

Linhagem celular na, [219-219](#), [220](#)

proliferação dentro do tubo neural e, [218-218](#), [219](#)

mielinização na, [227f](#)

mudanças estruturais tardias no, [233-244](#)

diencéfalo e, [240](#)

histogênese na, [233-234](#), [235](#)

medula espinhal e, [235](#)

mesencéfalo e, [238-240](#)

metencéfalo e, [237-238](#)

mielencéfalo e, [236](#), [236f-237f](#)

telencéfalo e, [240-241-242](#), [244](#)

sistema nervoso periférico e, [227](#)

Sistema nervoso parassimpático, [231-231](#), [233f](#)

Sistema nervoso periférico, [226-231](#) *See also* [Sistema nervoso](#)

crescimento de neuritos e mecanismos, [228-p0405](#), [228f-230f](#)

mielinização no [227f](#)

neurites e conexões finais em órgãos, [231](#)

organização estrutural do nervo periférico, [226-227](#), [228](#)

sistema nervoso central e, [227](#)

Sistema nervoso simpático, [231-231](#), [232f](#)

Sistema porta hipotálamo-hipofisário, [16](#)

Sistema respiratório, [359-361](#)

árvore brônquica e, formação da, [359-361](#)

estágios do desenvolvimento do pulmão e, [362](#)

fetal, [456-458](#)

laringe e, formação da, [359](#)

malformações, [364q](#)

traqueia e, formação da, [362](#)

Sistema Slit-Robo, [222](#)

Sistema urinário, [376-377](#), [383](#)

anomalias congênicas, [384-384](#), [386](#)

formação da bexiga urinária e, [383](#)

metanefros, [377-381](#)

rim e

formação inicial do, [376-377](#)

mudanças posteriores, no desenvolvimento do, [382f](#)

Sistema urogenital, [376-407](#)

genitália externa, [399-401](#)

homologias no, [394](#)

sistema urinário, [376-383](#)

Situs inversus, [87-88](#), [149](#)

Six-3, [270](#)

Six, indução do placódio e, [269](#)

Slit-2, metanefro e, [377-379](#)

smo *See* [Smoothened](#)

Smoothened (smo), [66](#)

Snail, [79](#)

Snail-1/2, [428](#)

Soluços (movimento fetal), [458](#)

Somatomamotrofina coriônica, síntese e secreção, [129](#)

Somatomamotrofina *See* [Lactogenina placentária humana](#)

Somatopleura, [104](#)

Somatostatina, [357-358](#)

Somitocle, [100](#)

Somitogênese

modelo da onda frontal e do relógio, [99](#), [100f](#)

segmentação e, [99](#)

Somitômeros, [97](#)

Somitos, [97](#)

formação individual, [99-100](#), [101f](#)

organização, [100-102](#), [102f-103f](#)

plano segmentar básico do corpo, [100-103](#)

tipos celulares derivados do, [102](#), [103q](#)

Sonic hedgehog (Continuação)

bolsas faríngeas e, [324](#)

desenvolvimento da próstata e, [396](#)

Sonic hedgehog (shh), [66-68](#), [100](#), [109](#), [198](#)

desenvolvimento da orelha interna e, [286](#)

desenvolvimento do membro e, [200](#)

gânglio entérico e, [350](#)

holoprosencefalia e, [309-310](#)

intestino anterior e, [348](#)

nó do esmalte e, [313](#)

notocorda e, [83](#)

olho e, [270](#)

padronização do intestino e, [339](#)

placa neural e, [221](#)

proeminência frontonasal e, [298](#)

Sox-17, formação do fígado e, [354](#)

Sox-18, [414](#)

Sox-2, [42](#), [107](#)

padronização do intestino e, [335](#)

sistema respiratório e, [359](#)

Sox-9, [168](#)

formação do estômago e, [342](#)

mutação, [178](#)

testículo e, [391](#)

Sprouty, [66](#)

metanefro e, [377-379](#)

Sprouty 2, [96](#)

Stra-8, [390-391](#)

Submucosa, [339](#)

Substância branca, [220](#)

Substância de Nissl, [219](#)

Substância inibidora Mülleriana, [393-394](#)

Sucção (movimento fetal), [458](#)

Sulco hipotalâmico, [240](#)

Sulco limitante, [220](#)

Sulco nasolacrimal, [301](#)

Sulco neural, [92](#)

Sulco óptico, [271](#)

Sulco primitivo, [78](#)

Sulcos, [241](#)

Sulcos faríngeos, [323](#)

Sulco tubotimpânico, [289](#)

Superfície epitelial, [15](#)

Surdez

causada por doenças infecciosas, [144t](#)

congénita, [291](#)

Surfactante pulmonar, [362](#), [458](#)

Sutura coronal, [179q](#)

Suturas

coronal, [179q](#)

lentes, [274](#)

sagital, [179q](#)

Sutura sagital, [179q](#)

T

Tálamo, [226](#), [240](#)

Talidomida, [136](#), [145-145](#)

nos períodos do desenvolvimento, [141](#)

Tampão do meato, [290](#)

Tampão metal, [290](#)

Tbx-1, [187-188](#)

desenvolvimento dos dentes, [311](#)

Tbx-2, [426](#), [429-431](#)

Tbx-3, [434](#)

Tbx-4, [193](#), [207](#)

morfogênese do pulmão e, [359](#)

Tbx-5, [193](#), [207](#), [280](#), [426](#)

morfogênese do pulmão e, [359](#)

Tcf-4, [207](#)

Teca externa, [9](#)

Teca folicular, [9](#)

Teca interna, [9](#)

Tecido da paratireoide, [324](#)

ectópico, [330](#), [331f](#)

Tecido pancreático heterotrófico, [358q](#)

Tecidos-alvo reprodutivos, [16](#)

Tecidos coriônicos, [122](#), [124f](#)

tecidos decíduais e, [122-123](#)

Tecidos decíduais, tecido coriônico e, [122-123](#)

Técnicas de amostra, fetal, [465-466](#)

Técnicas de imagem, fetal, [463-464](#)

Tegumento, [239](#)

Telencéfalo, [93-94](#), [216-216](#), [241](#)

sistema nervoso central e, mudanças estruturais tardias no, [240-241-242](#), [244](#)

Telógeno, [163](#)

Tenascina, [359-361](#)

desenvolvimento dos dentes e, [312](#)

Tendões, desenvolvimento do tecido do membro e, [208](#)

Teratógenos, [136](#)

anticonvulsivantes, [145](#), [146f](#)

durante o desenvolvimento, [141](#)

químico, [145-145](#), [147](#)

álcool, [146](#), [147f](#)

antibióticos, [147](#)

hormônios androgênicos, [145](#), [146f](#)

Teratógenos químicos, [145-145](#), [147](#)

álcool, [146](#), [147f](#)

Teratógenos químicos (continuação)

ácido retinoico, [146-146](#), [147f](#)

agentes antineoplásicos, [146](#)

antagonista do ácido fólico, [145](#)

antibióticos, [147](#)

anticonvulsivantes, [145](#), [146f](#)

hormônios androgênicos, [145](#), [146f](#)

outras drogas, [147](#)

sedativos e tranquilizantes, [145-145](#)

Teratologia, [136](#)

marco nos humanos, [136](#)

Teratomas, [2](#), [3f](#)

Terceiro arco faríngeo, [323](#)

Terceiro ventrículo, [240](#)

Testículos

deiscência, [398](#), [400f](#)

anormalidades da, [404](#)

diferenciação, [391-392](#), [393](#)

ectópico, [404](#)

Testosterona, [396](#), [397f](#)

conversão em estrógeno, [16](#)

receptores, [164](#)

Teto, [239](#)

Tetraciclina, [145t](#), [147](#)

nos períodos do desenvolvimento, [141](#)

Tétrades, [4](#)

Tetralogia de Fallot, [442-444](#)

TGF β 2 *See* [Fator de crescimento transformante- \$\beta\$ 2](#)

TGF β *See* [Fator de crescimento transformante- \$\beta\$](#)

Tie-2, [414](#)

Timo

desenvolvimento, [326](#)

glândula, [324](#)

cervical, [326](#)

tecido, ectópico, [330](#), [331f](#)

Tímpano, [285](#)

Tipo hemocorial, placenta, [120](#)

Tiroglobulina, [324](#)

Tirosina-quinase, [68](#)

Tirosinase, [156](#)

Tirotrofina coriônica, [129](#)

Tirotropina, coriônica, [129](#)

Tiroxina, [278](#)

Tomografia computadorizada, [463-464](#), [465f](#)

Tonsila facial *See* [Tonsila palatina](#)

Tonsilas palatinas (fauces), [323](#)

Toxoplasma gondii, [144t](#)

Toxoplasmose, [144](#)

Tranquilizantes, [145-145](#)

Transdução de sinal, [68-70](#)

 Mensageiro primário, [68-70](#)

 via, [58](#)

Transferência celular, placenta anormal, [128](#)

Transferência intrafalalopiana de gametas (GIFT), [35](#)

Transferência intrafalopiana, [35](#)

Transferência intrafalopiana de zigotos (ZIFT), [35](#)

Transformações homeóticas, [170](#)

Transfusão sanguínea fetal, [466](#)

Transfusão sanguínea, fetal, [466](#)

Transição de isoforma, [305](#)

Transição epitelial-mesenquimal, [79](#)

Translocação cromossômica, [8q](#)

Translocação recíproca, [143](#)

Traqueia

 agenesia, [364](#)

 formação, [359-361](#)

Trato corticoespinhal, [248](#)

Trato de entrada venoso, [431](#)

Trato de saída, coração

 malformações, [441](#), [442f](#)

 septação, [431-432](#), [433](#)

Trato reprodutivo feminino

 controle hormonal do, [17f](#), [18t](#)

 estrutura, [15](#)

 ovários e tubas uterinas, [15](#)

 útero, [15-16](#)

vagina, [16](#)

ovários e, [16](#)

placenta e, [16](#)

preparação do, para gestação, [14-19](#)

tecidos reprodutivos alvos, [16](#)

Treponema pallidum (sífilis), [144t](#)

Trico-hialina, [163](#)

Trígono, [383](#)

Tri-iodotironina, [324](#)

Trimestres (gestação), [22q](#)

Trimetadiona, [145](#)

Trissomia 13, [142](#), [143f](#)

imagens de ultrassom, [464f](#)

Trissomia 18, [142](#)

Trissomia 21, [142](#) *See also* [Síndrome de Down](#)

Trissomia, número anormal de cromossomo e, [8q](#), [142-142](#), [143](#)

Trofoblasto, [37](#), [117](#)

Trompa de Eustáquio *See* [Tuba auditiva](#)

Trompa de Falópio *See* [Tuba uterina](#)

Tronco arterioso, [426](#)

persistente, [442-443](#), [444](#)

Tronco arterioso persistente, [442-443](#), [444](#)

Tronco, músculos do, [186](#), [187f](#)

Tropomiosina, [183](#)

Troponina, [183](#)

Tuba auditiva (eustáquio), [285](#), [288](#), [323](#)

Tuba uterina (falópio), [15](#), [397](#)

mecanismo de transporte embrionário pela, [50-51](#)

segmento intramural da, [15](#)

Tubérculo genital, [399-401](#)

Tubérculo ímpar, [326](#)

Tubérculo Mülleriano, [397](#)

Tubo neural

- canal central, [220](#)

- defeitos, [138](#), [139t](#)

 - fechamento, [248](#)

- desenvolvimento

 - notocorda e, [220](#), [221f-222f](#)

 - organização fundamental na secção transversal, [220-220](#), [222](#)

- formação, [92-93](#), [94f](#)

- formação do padrão na secção transversal, [221](#), [223f](#)

- placa do chão, [221f](#)

- proliferação interna, [218-218](#), [219](#)

- segmentação no, [93-97](#)

 - crista neural e, [97](#)

 - manifestações morfológicas da, [93-94](#)

 - mecanismo iniciais, [95](#), [96f](#)

 - região do encéfalo posterior e, [95-96](#)

- transformação epitélio-mesenquimal da crista neural, e emigração, [254-255](#)

- zona do manto, [220](#)

- zona endodimal, [220](#)

- zona intermediária, [220](#)

- zona marginal, [220](#)

- zona ventricular, [220](#)

Tubulina, [229](#)

Túbulos mesonéfricos, [376](#)

Túbulos seminíferos, [393](#)

Tumor, crista neural, [265](#)

Túnica albugínea, [393](#)

Twist-1, [428](#)

U

UBE3A, [44q](#)

Ultrassonografia, [463-464](#)

usos, [463q](#)

Unha, [163-163](#)

Unidade colunar radial, [235](#)

Unidades formadoras de colônia (CFUs), [410](#)

Unidades formadoras de colônias eritroides (BFU-E), [411](#)

Úraco, [119](#)

anomalias, [386](#), [388f](#)

cistos, [386](#)

fístulas, [386](#)

seios, [386](#)

Ureter

duplicação do, [384](#)

formação, [378f](#)

estágios de, [378f](#)

Uretra, [383](#), [401](#)

Uroplaquinas, [379](#)

Útero, [15-16](#)

ligamento largo do, [397](#)

ligamento redondo do, [399](#)

Uvomorulina, [380-381](#)

V

Vagina, [16](#)

Valva bicúspide, [429-431](#)

Valva tricúspide, [429-431](#)

Válvula mitral, [429-431](#)

Válvulas semilunares, [433](#)

Válvula venosa, [431](#)

Vascularização, desenvolvimento do tecido do membro e, [208-210-211](#)

Vasculogênese, [413](#)

Vasos de grande calibre

formação, [104](#), [105f-106f](#)

sangue e vasos sanguíneos

transposição, [442](#)

Vasos sanguíneos embrionários, formação de, [413-413](#), [415](#)

Vasos umbilicais, [111](#)

Vax-2, [280](#)

VEGF-A *See* [Fator de crescimento endotelial vascular](#)

VEGFR-2 *See* [Receptor de fator de crescimento endotelial vascular](#)

VEGFR-3 *See* [Receptor 3 de fator de crescimento endotelial vascular](#)

Veia basílica, [209](#)

Veia braqueocefálica esquerda, [421](#)

Veia cardinal anterior, [420-421](#)

Veia cardinal comum, [420-421](#)

Veia cardinal posterior, [420-421](#)

Veia cava

inferior, [421](#)

superior, [420](#)

Veia cava inferior, [421](#)

Veia cava superior, [421](#)

Veia cefálica, [209](#)

Veia hepática, [422](#)

Veia jugular interna, [421](#)

Veia porta hepática, [422](#)

Veia pulmonar comum, [422](#)

Veias

basílica, [209](#)

braquiocefálica esquerda, [421](#)

cardinal, [420-420](#), [421](#)

cefálica, [209](#)

desenvolvimento, [420-421](#)

hepática, [422](#)

jugular interna, [421](#)

porta hepática, [422](#)

região cranial, [421](#), [422f](#)

Veias cardinais, [420f](#), [422](#)

Veias (continuação)

principal, [422](#)

pulmonar, [422](#), [424f](#)

subcardinal, [421](#)

supracardinal, [421](#)

umbilical, [422](#), [423f](#)

vitelina, [422](#)

Veias pulmonares, [422](#), [424f](#)

comum, [422](#)

Veias supracardinais, [421](#)

Veia subcardinal, [421](#)

Veias umbilicais, [422](#), [423f](#)

Veia vitelina, [422](#)

Ventrículo

defeitos do septo interventricular, [441](#)

formação, [244-244](#), [245](#)

laríngeo, [359](#)

separação atrial do, [429-431](#)

septação, [431](#), [432f](#)

terceiro, [240](#)

Ventrículos laríngeos, [359](#)

Ventroptina, [280](#)

Vérnix caseoso, [163](#)

Vesícula biliar, [354](#)

Vesícula coriônica, [122-123](#)

Vesícula nefrogênica, [380](#)

Vesícula ótica, [285](#)

Vesícula seminal, [394-396](#)

Vesículas ópticas, [216-216](#), [226](#), [271](#)

Vesículas telencefálicas, [226](#), [241](#)

Vg 1, [81](#)

Via Delta-Notch, [69q](#), [183](#), [347-348](#), [380-381](#)

Via de sinalização, [63](#)

Via do receptor tirosina-quinase (TRK), [70](#)

Via hippo, [70](#)

Via TRK *See* [Via do receptor de tirosina-quinase](#)

Vida pós-natal, adaptação para, [467-470](#)

 mudanças circulatórias, [467-469](#), [469f-470f](#)

Vilosidade

 ancoragem, [120](#)

 coriônica, [76](#)

 amostra, [465-466](#)

 biópsia, [130](#)

 formação, [120-121](#)

 madura, estrutura da, [126](#), [127f](#)

 flutuante, [120-121](#)

 intestinal, [347](#)

 primária, [120](#)

 secundária, [120](#)

 terciária, [120](#)

Vilosidade coriônica, [76](#)

 amostra, [465-466](#)

biopsia, [130](#)

formação, [120-121](#)

madura, estrutura da, [126](#), [127f](#)

Vilosidade intestinal, [347](#)

Vilosidade primária, [120](#)

Vilosidades de ancoragem, [120](#)

Vilosidade secundária, [120](#)

Vilosidades flutuantes, [120-121](#)

Vilosidade terciária, [120](#)

Vírus da rubéola, [136](#), [144t](#)

surdez congênita e, [291](#)

Viscerocrânio, [172-173](#), [294](#)

cartilagíneo, [177](#)

divisão, [177](#)

membranáceo, [177](#)

Viscerocrânio cartilaginoso, [177](#)

Viscerocrânio membranoso, [177](#)

Vitamina A (retinol), [71](#), [72f](#) *See also* [Ácido retinoico](#)

Volume sistólico, [453](#)

Vólvulo, [349](#)

Vômitos, [343](#)

Vsx-2, [271](#), [279](#)

W

Warfarina, [145t](#), [147](#)

Weaver, [234](#)

WHN, [326](#)

WIF-1 *See* [Fator inibidor-1 de Wnt](#)

Wnt-1

no tubo neural, [95](#)

sistema nervoso e, [216](#)

Wnt-14, [206](#)

Wnt-4, [379](#)

diferenciação ovariana e, [393](#)

Wnt-6, [99-100](#)

Wnt-7a, [201](#)

Wnt-8, [95](#)

Wnt-9b, [379](#)

Wnt-9b, [394](#)

WT1, [63](#)

WT-1, [376](#)

gônadas e, [391](#)

metanefro e, [377-379](#)

X

Xerorradiografia, [463-464](#)

XIST (inativação específica de transcrição-X), [44](#)

XLHED *See* [Displasia ectodérmica hipoidrótica ligada ao X](#)

Z

Zeugopódio, [199](#)

ZIFT *See* [Transferência intrafalopiana de zigotos](#)

Zigoto, [31-32](#)

Zona de atividade polarizadora (ZPA), [198-198](#), [199](#)

desenvolvimento do membro e, [200](#)

Zona do manto, tubo neural, [220](#)

Zona ectodérmica, frontonasal, [298](#)

Zona ectodérmica frontonasal, [298](#)

Zona endimária, [220](#)

Zona intermediária, tubo neural, [220](#)

Zona limitante, [95](#)

Zona limitante intertalâmica, [226](#)

Zona marginal, tubo neural, [220](#)

Zona pelúcida, [9](#), [11f](#)

contato e penetração da, [28-29](#)

funções, [51q](#)

transporte do embrião, implantação e, [51](#)

Zona ventricular, [220](#)